

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2016-0048997 (43) 공개일자 2016년05월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 231/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/415</i> (2006.01) <i>A61K 31/4178</i> (2006.01) <i>C07D 233/60</i> (2006.01) <i>C07D 233/64</i> (2006.01) <i>C07D 409/04</i> (2006.01) <i>C07D 413/14</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07D 231/14</i> (2013.01) <i>A61K 31/415</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2016-7008710 (22) 출원일자(국제) 2014년09월04일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2016년04월01일 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/054065 (87) 국제공개번호 WO 2015/035027 국제공개일자 2015년03월12일 (30) 우선권주장 61/873,746 2013년09월04일 미국(US)		(71) 출원인 알렉사르 테라퓨틱스 인코퍼레이티드 미국, 펜실베이니아 19355, 멜버른, 스위트 400, 린 덴우드 드라이브 101 (72) 발명자 모한, 라주 미국, 펜실베이니아 19355, 멜버른, 스테 400, 린 덴우드 드라이브 101 (74) 대리인 강명구
전체 청구항 수 : 총 87 항		
(54) 발명의 명칭 간 X 수용체 (LXR) 조절인자		

(57) 요약

간 X 수용체 (LXR) 조절인자, 그리고 진피 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 LXR 조절인자를 활용하는 방법이 본원에서 설명된다. 이런 화합물을 내포하는 제약학적 조성물 역시 본원에서 설명된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)

C07D 233/60 (2013.01)

C07D 233/64 (2013.01)

C07D 409/04 (2013.01)

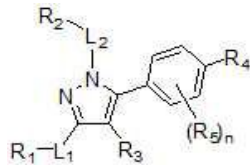
C07D 413/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (III)의 화합물:



(III)

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 여기서:

L₁은 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고; 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬은 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고;

L₂는 C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R₁은 -C(=O)OR₈이고;

R₂는 수소, -OR₉, -N(R₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₉)₂, -C(=N-OH)R₉, -C(=S)N(R₉)₂, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

R₃은 수소, 할로겐, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

R₄는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R₁₁로 치환되고;

각 R₅는 독립적으로 할로겐, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₇은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

R₈은 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

R₉는 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각 R₁₁은 독립적으로 할로겐, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의선택적으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

n은 0-4이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, L₂는 C₁-C₆알킬이고, 그리고 R₂는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, $-L_2-R_2$ 는 이소부틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중에서 어느 한 항에 있어서, L_1 은 결합인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중에서 어느 한 항에 있어서, R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중에서 어느 한 항에 있어서, R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 은 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

청구항 1에 있어서, R_1 은 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 은 C_1-C_6 알킬이고, L_1 은 결합이고, L_2 는 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중에서 어느 한 항에 있어서, n 은 0인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

청구항 1 내지 9 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2R_{10}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

청구항 10 또는 11에 있어서, 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

청구항 1 내지 8 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

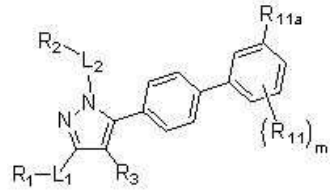
청구항 14

청구항 1 내지 13 중에서 어느 한 항에 있어서, "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알

케닐, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, 아미노, C₁-C₄ 알킬아미노, 그리고 디(C₁-C₄ 알킬) 아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 치환된다는 것을 의미하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

청구항 1 내지 8 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIIA)의 화합물:



(IIIA)

여기서:

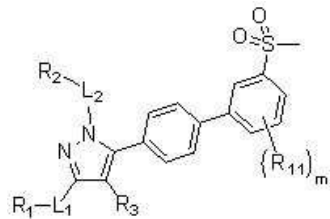
m은 0 또는 1이고; 그리고

R_{11a}는 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

청구항 1 내지 8 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIIB)의 화합물:



(IIIB)

여기서 m은 0 또는 1이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

청구항 1에 있어서:

L₁은 결합이고;

R₁은 -C(=O)OR₈이고;

R₈은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

L₂는 C₁-C₆알킬이고;

R₂는 수소이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고;

n 은 0이고; 그리고

R_3 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

청구항 1에 있어서:

L_1 은 결합이고;

R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고;

R_8 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

L_2 는 C_1 - C_6 알킬이고;

R_2 는 수소이고;

R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;

각 R_{11} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1 - C_6 알킬은 1 개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

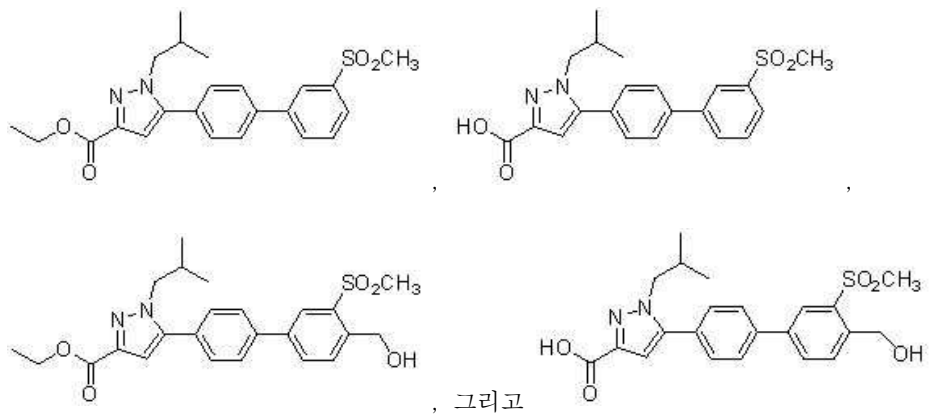
각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고;

n 은 0이고; 그리고

R_3 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

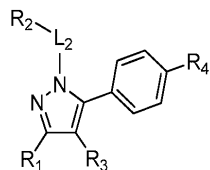
청구항 1에 있어서, 다음에서 선택되는 화합물:



또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

화학식 (IV)의 화합물:



(IV)

여기서:

R₁은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐이고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 히드록시, C₁-C₄ 알콕시 및 C₁-C₄ 할로알콕시에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환되고;

L₂는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₂는 C(=O)OR₉이고;

R₃은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₉는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

각 R₁₀은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; 그리고

각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 시아노, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 아미노, C₁-C₄ 알킬아미노, 그리고 디(C₁-C₄ 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이다.

청구항 21

청구항 20에 있어서, R₁은 C₂-C₄ 알케닐 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₃ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환된 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

청구항 20에 있어서, R₁은 -C(=CH₂)CH₃, 이소프로필, 또는 -C(CH₃)₂OH인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

청구항 20 내지 22 중에서 어느 한 항에 있어서, L₂는 -CH₂-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

청구항 20 내지 22 중에서 어느 한 항에 있어서, -L₂-R₂는 -CH₂C(=O)OR₉이고, 여기서 R₉는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

청구항 20 내지 22 중에서 어느 한 항에 있어서, $-L_2-R_2$ 는 $-CH_2C(=O)OR_9$ 이고, 여기서 R_9 는 수소, 메틸, 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

청구항 20 내지 25 중에서 어느 한 항에 있어서, R_3 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

청구항 20 내지 26 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

청구항 20 내지 27 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

청구항 20 내지 27 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2R_{10}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

청구항 28 또는 29에 있어서, 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

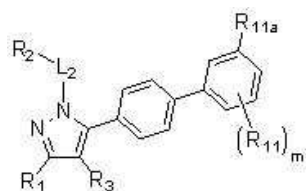
청구항 28 또는 29에 있어서, 각 R_{10} 은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

청구항 20 내지 26 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

청구항 20 내지 26 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IVA)의 화합물:



(IVA)

여기서:

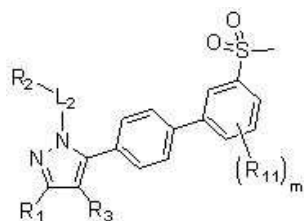
m 은 0 또는 1이고; 그리고

R_{11a} 는 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

청구항 20 내지 26 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IVB)의 화합물:



(IVB)

여기서 m은 0 또는 1이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

청구항 20에 있어서:

R₁은 C₂-C₄ 알케닐 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₃ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

-L₂-R₂는 -CH₂C(=O)OR₉이고;

R₉는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고;

각 R₁₀은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고

R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

청구항 20에 있어서:

R₁은 C₂-C₄ 알케닐 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₃ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

-L₂-R₂는 -CH₂C(=O)OR₉이고;

R₉는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

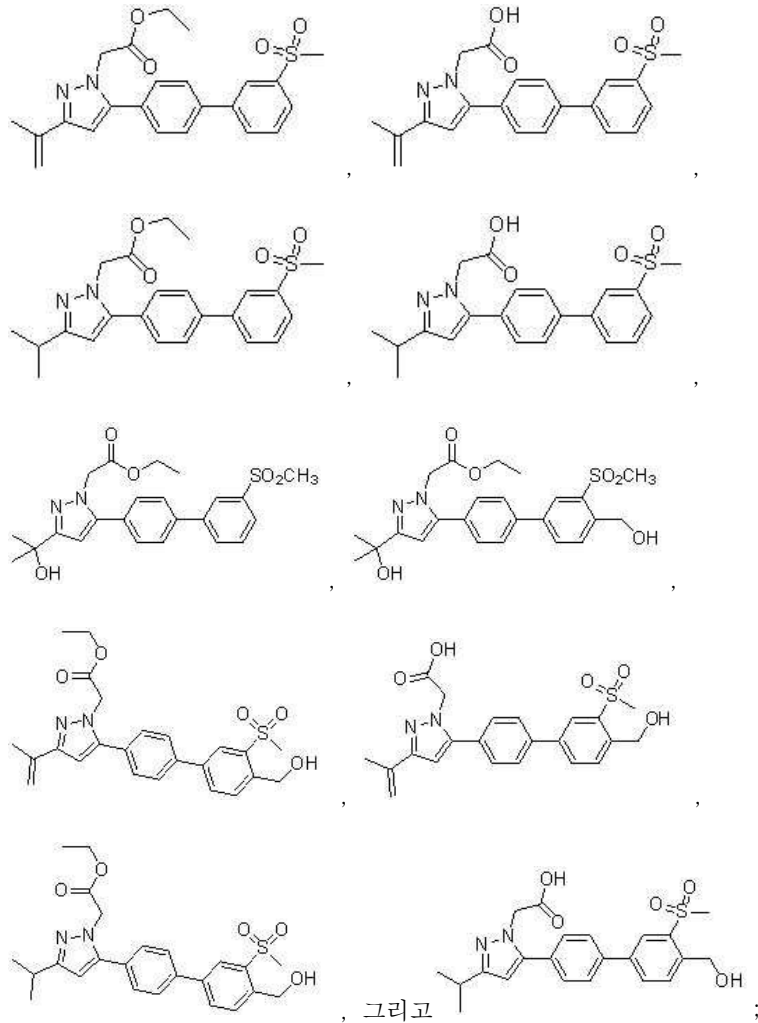
단서로서 최소한 하나의 R₁₁은 -SO₂N(R₁₀)₂이고;

각 R₁₀은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고

R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

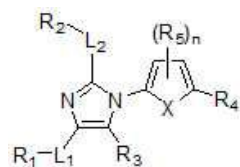
청구항 20에 있어서, 다음에서 선택되는 화합물:



또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

화학식 (I)의 화합물:



(I)

여기서:

X는 -O-, -S-, 또는 -C(R₆)=C(R₆)-이고;

L₁과 L₂는 각각 독립적으로 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고; 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬은 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고;

R₁은 할로젠, -CF₃, -OR₈, -N(R₈)₂, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₈, -C(=O)N(R₈)₂, -C(=N-OH)R₈, -C(=S)N(R₈)₂, C₁-C₆알킬,

C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬이고;

R₂는 -C(=O)OR₉이고;

R₃은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

R₄는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R₁₁로 치환되고;

각 R₅는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₆은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₇은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

각 R₈, 각 R₉, 그리고 각 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의선택적으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

n은 0-2이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

청구항 38에 있어서, X는 -S-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

청구항 38에 있어서, X는 -CH=CH-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

청구항 40에 있어서, L₂는 -CH₂-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

청구항 40 내지 41 중에서 어느 한 항에 있어서, R₂는 -C(=O)OR₉이고; 그리고 R₉는 수소 또는 C₁-C₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

청구항 42에 있어서, R₉는 수소, 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

청구항 40 내지 43 중에서 어느 한 항에 있어서, L₁은 결합인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

청구항 44에 있어서, R₁은 C₁-C₆ 알킬 또는 -CF₃인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는

염.

청구항 46

청구항 40 내지 43 중에서 어느 한 항에 있어서, L_1 은 C_1 - C_6 알킬이고; 그리고 R_1 은 $-OR_8$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 47

청구항 40 내지 43 중에서 어느 한 항에 있어서, $-L_1-R_1$ 은 이소프로필, $-CF_3$, 그리고 $-C(CH_3)_2OH$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 48

청구항 40 내지 47 중에서 어느 한 항에 있어서, n 은 0인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 49

청구항 40 내지 48 중에서 어느 한 항에 있어서, R_3 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 50

청구항 40 내지 49 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 51

청구항 40 내지 50 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 52

청구항 40 내지 50 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2R_{10}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 53

청구항 51 또는 52에 있어서, 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 54

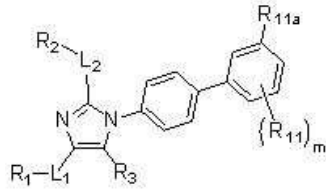
청구항 40 내지 49 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 55

청구항 40 내지 54 중에서 어느 한 항에 있어서, "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, 히드록시, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 할로알콕시, 아미노, C_1 - C_4 알킬아미노, 그리고 디(C_1 - C_4 알킬) 아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환된다는 것을 의미하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 56

청구항 40 내지 49 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IA)의 화합물:



(IA)

여기서:

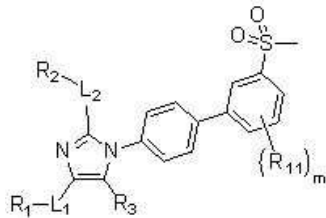
m은 0 또는 1이고; 그리고

R_{11a}는 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

청구항 40 내지 49 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IB)의 화합물:



(IB)

여기서 m은 0 또는 1이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 58

청구항 40에 있어서:

X는 -CH=CH-이고;

L₂는 C₁-C₆알킬이고;

R₂는 -C(=O)OR₉이고;

R₉는 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

L₁은 결합이고; 그리고 R₁은 C₁-C₆ 알킬 또는 -CF₃이고; 또는

L₁은 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고 R₁은 -OR₈이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1 개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고;

각 R₁₀은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고;

n은 0이고; 그리고

R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 59

청구항 40에 있어서:

X는 -CH=CH-이고;

L₂는 C₁-C₆알킬이고;

R₂는 -C(=O)OR₉이고;

R₉는 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

L₁은 결합이고; 그리고 R₁은 C₁-C₆ 알킬 또는 -CF₃이고; 또는

L₁은 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고 R₁은 -OR₈이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬 또는 -SO₂R₁₀이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서 최소한 하나의 R₁₁은 -SO₂R₁₀이고;

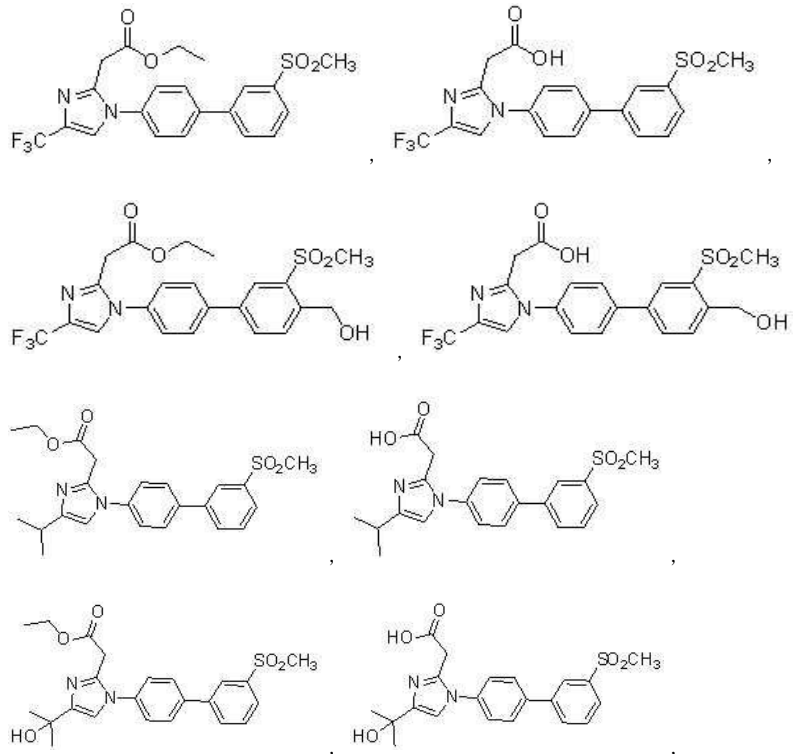
각 R₁₀은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고;

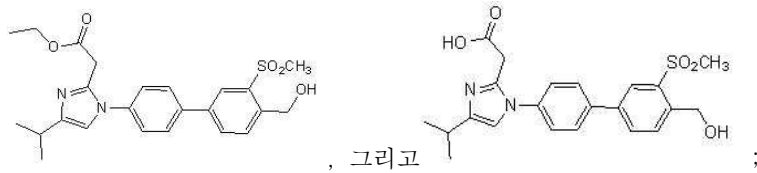
n은 0이고; 그리고

R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 60

청구항 40에 있어서, 다음에서 선택되는 화합물:

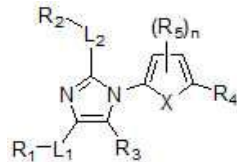




또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 61

화학식 (II)의 화합물:



(II)

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 여기서:

X는 -O-, -S-, 또는 -C(R₆)=C(R₆)-이고;

L₁은 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고; 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬은 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고;

L₂는 C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R₁은 -C(=O)OR₈이고;

R₂는 수소, -OR₉, -N(R₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₉)₂, -C(=N-OH)R₉, -C(=S)N(R₉)₂, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

R₃은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

R₄는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R₁₁로 치환되고;

각 R₅는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₆은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₇은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

각 R₈, 각 R₉, 그리고 각 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의선택적으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

n은 0-2이다.

청구항 62

청구항 61에 있어서, X는 -S-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 63

청구항 61에 있어서, X는 -CH=CH-인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 64

청구항 63에 있어서, L₁은 결합인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 65

청구항 64에 있어서, R₁은 -C(=O)OR₈이고; 그리고 R₈은 수소 또는 C₁-C₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 66

청구항 65에 있어서, R₈은 수소, 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 67

청구항 63 내지 66 중에서 어느 한 항에 있어서, L₂는 C₁-C₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 68

청구항 67에 있어서, R₂는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 69

청구항 63 내지 66 중에서 어느 한 항에 있어서, -L₂-R₂는 이소부틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 70

청구항 63 내지 69 중에서 어느 한 항에 있어서, n은 0인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 71

청구항 63 내지 70 중에서 어느 한 항에 있어서, R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 72

청구항 63 내지 71 중에서 어느 한 항에 있어서, R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 73

청구항 63 내지 72 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 74

청구항 63 내지 72 중에서 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 R₁₁은 -SO₂R₁₀인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 75

청구항 73 또는 74에 있어서, 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 76

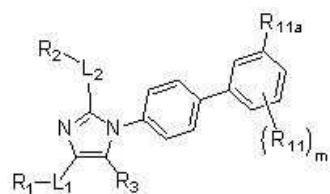
청구항 63 내지 71 중에서 어느 한 항에 있어서, R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 77

청구항 63 내지 76 중에서 어느 한 항에 있어서, "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 그리고 디(C_1-C_4 알킬) 아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환된다는 것을 의미하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 78

청구항 63 내지 71 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIA)의 화합물:



(IIA)

여기서:

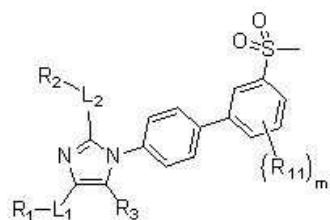
m 은 0 또는 1이고; 그리고

R_{11a} 는 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 79

청구항 63 내지 71 중에서 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIB)의 화합물:



(IIB)

여기서 m 은 0 또는 1이고;

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 80

청구항 63에 있어서:

X는 -CH=CH-이고;

R₁은 -C(=O)OR₈이고; 그리고 R₈은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

L₂는 C₁-C₆알킬이고;

R₂는 수소이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고;

각 R₁₀은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고;

n은 0이고; 그리고

R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 81

청구항 63에 있어서:

X는 -CH=CH-이고;

R₁은 -C(=O)OR₈이고; 그리고 R₈은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

L₂는 C₁-C₆알킬이고;

R₂는 수소이고;

R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

각 R₁₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬 또는 -SO₂R₁₀이고; 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

단서로서 최소한 하나의 R₁₁은 -SO₂R₁₀이고;

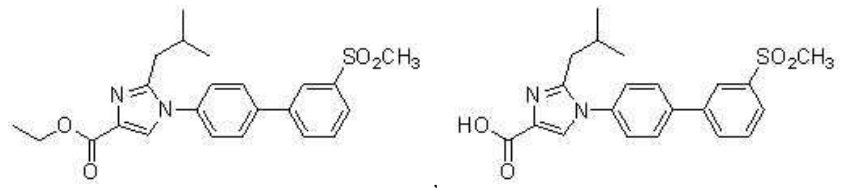
각 R₁₀은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이고;

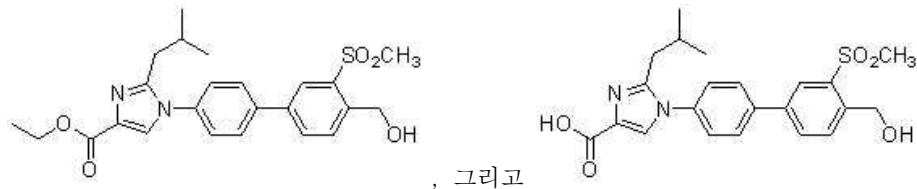
n은 0이고; 그리고

R₃은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 82

청구항 63에 있어서, 다음에서 선택되는 화합물:

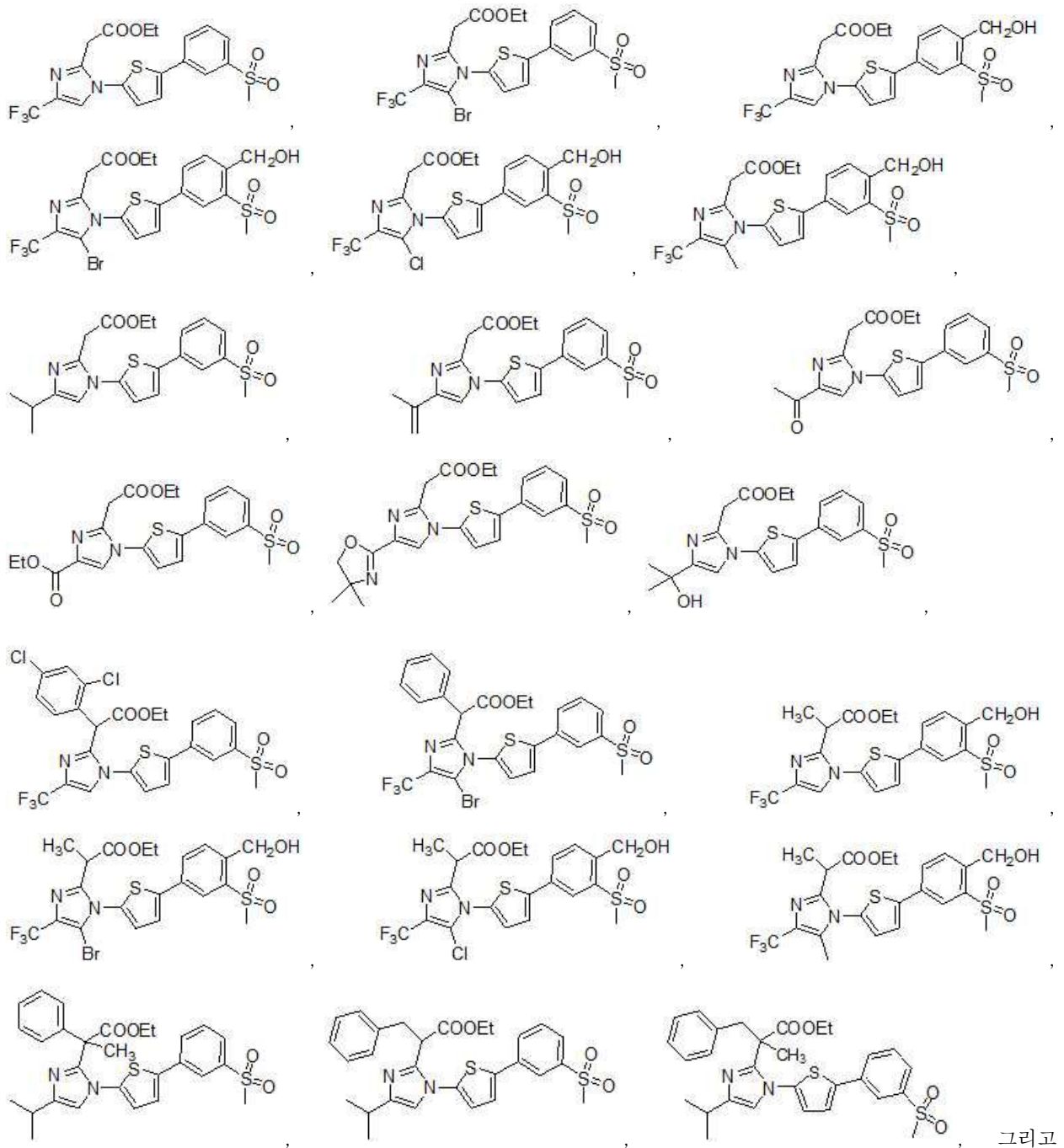


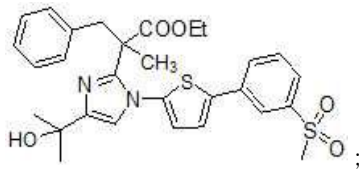


또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 83

다음에서 선택되는 화합물:





또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 84

청구항 1 내지 83중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 85

포유동물에서 LXR 조정으로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 83중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 86

청구항 85에 있어서, 포유동물에서 질환, 장애 또는 상태는 피부 노화, 흉터형성, 건선, 피부염, 습진, 두드러기, 주사비, 화상, 그리고 여드름에서 선택되는 진피 질환, 장애 또는 상태인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 87

LXR 활성을 조정하는 방법에 있어서, LXR, 또는 이의 부분을 청구항 1 내지 83 중에서 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 9월 4일자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 61/873,746에 우선권을 주장하고, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

배경 기술

[0002] 발명의 배경

[0003] 간 X 수용체 (LXR) 활성화는 염증, 과증식성 및/또는 무질서한 피부 장벽 분화와 연관된다. LXR 활성화는 또한, 피부 노화의 병인과 병리의 원인이 되는 복수 경로를 조정한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 발명의 요약

[0005] LXR을 조정하기 위한 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 이런 화합물을 포함하는 제약학적 조성물, 그리고 이들의 이용 방법이 본원에서 설명된다. 한 양상에서 진피 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 본원에서 설명된 최소한 하나의 간 X 수용체 (LXR) 조절인자의 포유동물의 피부로의 국소 투여이다.

[0006] 진피 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 간 X 수용체 (LXR) 조절인자의 국소 투여를 포함하는 방법과 조성물이 본원에서 제공된다. 진피 질환, 장애 또는 상태는 피부 노화, 흉터형성, 건선, 피부염, 습진, 두드러기, 주사비, 화상, 여드름, 또는 본원에서 설명된 임의의 다른 상태를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 진피 질환 또는 장애는 또한, 백반증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 색소 장애를 지칭한다. 진피 질환은 또한, 흑색종을 비롯한 피부 악성과 암, 그리고 이들 질환의 전이성 형태를 지칭한다.

[0007] 다른 구체예에서 LXR 조정 (가령, 본원에서 설명된 방법 중에서 한 가지)으로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염의 용도이다. 다른 구체예에서 LXR 조정 (가령, 본원에서 설명된 방법 중에서 한 가지)으로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 이용을 위한 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0008] 따라서, 진피 장벽의 유지를 위한 및/또는 진피 장벽의 정상화를 위한 및/또는 진피 장벽에 손상을 감소시키기 위한 및/또는 진피 장벽의 재생을 위한 방법과 조성물이 본원에서 제공된다.

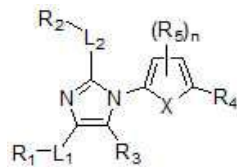
[0009] 한 양상에서 섭동된 표피 장벽 기능으로 고통받는 포유류 개체의 표피를 치료하기 위한 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 간 X 수용체 (LXR)의 활성체인 활성 성분을 포함하는 국소 조성물을 상기 표피에 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 활성 성분은 장벽 발달을 증강하는데 효과적인 농도에서 존재한다.

[0010] 다른 양상에서, 교란된 분화 또는 과잉 증식의 상태로 고통받는 육생 포유류 개체의 표피 또는 점막을 치료하기 위한 방법이 본원에서 제공되고, 상기 방법은 간 X 수용체 (LXR)의 활성체인 활성 성분을 포함하는 국소 조성물을 상기 표피 또는 점막에 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 활성 성분은 장벽 발달을 증강하는데 효과적인 농도에서 존재한다.

[0011] 앞서 설명된 방법 또는 조성물의 일부 구체예에서, LXR의 활성체는 본원에서 설명된 바와 같은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물이다. 앞서 설명된 방법 또는 조성물의 일부 구체예에서, 국소 조성물에서 상기 활성 성분의 농도는 약 0.1 μ M 내지 100 μ M이다.

[0012] 한 양상에서 포유동물에서 진피 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 이용을 위한 국소 제제의 제조에서 LXR 조절 인자의 용도이다. 한 양상에서 포유동물에서 진피 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 이용을 위한 국소 제제의 제조에서 LXR 조절인자 및 두 번째 치료적 작용제의 용도이다.

[0013] 다른 양상에서 화학식 (I)의 화합물:



[0014]

[0015] (I)

[0016] 여기서:

[0017] X는 -O-, -S-, 또는 -C(R₆)=C(R₆)-이고;

[0018] L₁과 L₂는 각각 독립적으로 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고; 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬은 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고;

[0019] R₁은 할로젠, -CF₃, -OR₈, -N(R₈)₂, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₈, -C(=O)N(R₈)₂, -C(=N-OH)R₈, -C(=S)N(R₈)₂, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬이고;

[0020] R₂는 -C(=O)OR₉이고;

[0021] R₃은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0022] R₄는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R₁₁로 치환되고;

[0023] 각 R₅는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0024] 각 R₆은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0025] 각 R₇은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0026] 각 R_8 , 각 R_9 , 그리고 각 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

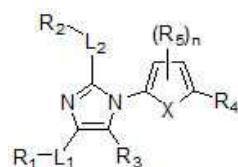
[0027] 각 R_{11} 은 독립적으로 할로젠, 니트로, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의선택적으로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

[0028] n 은 0-2이고;

[0029] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물이다.

[0030] 한 구체예에서 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 L_2 가 $-CH_2-$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 치환된 C_1 - C_2 알킬이고; 그리고 각 R_7 이 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 인 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_1 이 $-CF_3$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_8$, $-C(=O)N(R_8)_2$, 또는 $-C(=CH_2)CH_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)R_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=CH_2)CH_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 L_1 이 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 R_1 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 최소한 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 최소한 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, $-SO_2R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 n 이 0인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 인 화학식 I의 화합물이다.

[0031] 다른 양상에서 화학식 (II)의 화합물:



[0032]

[0033] (II)

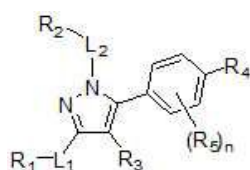
[0034] 여기서:

[0035] X 는 $-O-$, $-S-$, 또는 $-C(R_6)=C(R_6)-$ 이고;

[0036] L_1 은 결합, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 헤테로알킬은 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환되고;

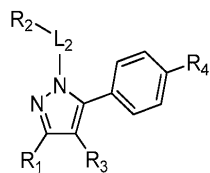
[0037] L_2 는 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

- [0038] R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고;
- [0039] R_2 는 수소, $-OR_9$, $-N(R_9)_2$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=N-OH)R_9$, $-C(=S)N(R_9)_2$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;
- [0040] R_3 은 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;
- [0041] R_4 는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되고;
- [0042] 각 R_5 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;
- [0043] 각 R_6 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;
- [0044] 각 R_7 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0045] 각 R_8 , 각 R_9 , 그리고 각 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0046] 각 R_{11} 은 독립적으로 할로젠, 니트로, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의선택적으로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고
- [0047] n 은 0-2이고;
- [0048] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물이다.
- [0049] 다른 구체예에서 L_1 이 결합인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 L_1 이 $-CH_2-$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_2 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_2 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 최소한 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_4 가 최소한 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-SO_2R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 n 이 0인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 다른 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 인 화학식 II의 화합물이다.
- [0050] 화학식 (III)의 화합물:



[0051]

- [0052] (III)
- [0053] 여기서:
- [0054] L_1 은 결합, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 헤테로알킬은 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환되고;
- [0055] L_2 는 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0056] R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고;
- [0057] R_2 는 수소, $-OR_9$, $-N(R_9)_2$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=N-OH)R_9$, $-C(=S)N(R_9)_2$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;
- [0058] R_3 은 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;
- [0059] R_4 는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되고;
- [0060] 각 R_5 는 독립적으로 할로겐, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;
- [0061] 각 R_7 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0062] R_8 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0063] R_9 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0064] 각 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0065] 각 R_{11} 은 독립적으로 할로겐, 니트로, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의선택적으로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고
- [0066] n 은 0-4이고;
- [0067] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물 역시 제공된다.
- [0068] 다른 양상에서 화학식 (IV)의 화합물:



- [0069]
- [0070] (IV)
- [0071] 여기서:
- [0072] R_1 은 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 히드록시, C_1-C_4 알콕시 및 C_1-C_4 할로알콕시에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0073] L_2 는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0074] R_2 는 $C(=O)OR_9$ 이고;

- [0075] R₃은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;
- [0076] R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;
- [0077] 각 R₉는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;
- [0078] 각 R₁₀은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; 그리고
- [0079] 각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 시아노, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 아미노, C₁-C₄ 알킬아미노, 그리고 디(C₁-C₄ 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0080] 단서로서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고,
- [0081] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물이다.
- [0082] 다른 양상에서 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물이다.
- [0083] 다른 양상에서 포유동물에서 LXR 조정으로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이고, 상기 방법은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물을 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0084] 추가 구체예에서 포유동물에서 LXR 조정으로부터 이익을 얻을 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이고, 상기 방법은 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물을 포유동물에 투여하는 것을 포함하고; 여기서 포유동물에서 질환, 장애 또는 상태는 피부 노화, 흉터형성, 건선, 피부염, 습진, 두드러기, 주사비, 화상, 그리고 여드름에서 선택되는 진피 질환, 장애 또는 상태이다.
- [0085] 다른 양상에서 LXR 활성을 조정하는 방법이고, 상기 방법은 LXR, 또는 이의 부분을 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0086] **참조로서 편입**
- [0087] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 그리고 특허 출원은 마치 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로서 편입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시되는 것처럼 본원에 참조로서 편입된다.

과제의 해결 수단

- [0088] **발명의 상세한 설명**
- [0089] LXR은 Willy, P. J., et al. "LXR, 상이한 레티노이드 반응 경로를 규정하는 핵 수용체," Genes & Development 9:1033-1045 (Cold Spring Harbor Laboratory Press)에 의해 최초 설명되었다.
- [0090] 간 X 수용체 (LXR 알파와 LXR 베타)는 표피에서 고도로 발현되고, 그리고 LXR 활성체는 각질세포 증식과 분화를 자극한다. LXR의 활성화는 또한, 표피 지질 합성을 자극하고, 박막층체 형성과 분비를 증가시키고, 그리고 각질층에서 지질의 세포의 처리를 위해 필요한 효소의 활성을 증가시키는 것을 비롯한 다수의 기전에 의해 투과 장벽 향상성을 향상시켜, 투과 장벽 기능을 매개하는 층판 막의 형성을 야기한다. LXR 활성화는 또한, 항염증성이고, 알레르기성과 자극성 접촉 피부염의 동물 모형에서 염증을 감소시킨다. (Schmuth et al. 2008, Journal of Lipid Research, 49, 499-509).
- [0091] 표피는 주변 환경으로 과도한 경피 수분 손실에 대항하여 장벽을 형성하는데 역할을 한다. 이러한 장벽은 집합적으로 각질층으로서 알려져 있는 표피의 무핵, 각화된, 최외각 층에 의해 형성된다. 각질층은 경표피 수분 손실 (또는 TEWL)로 불리는 과정인 피부에서 수분 손실의 자연 비율을 조절한다. 정상적인, 건강한 보습된 피부는

매일 약 80 -100 그램의 물을 대기로 상실한다. TEWL 과정은 표피 장벽과 지질 구조의 완전성에 의해 영향을 받고, 그리고 건강한 피부의 경우에, 이들 요소는 TEWL의 비율을 조절하고 각질층에서 적절한 수분 수준을 유지하는데 도움을 준다.

- [0092] 따라서, 정상적인 표피 장벽의 유지는 표피 과다증식을 저해하는 생리학적 수단이다.
- [0093] 교란된 또는 기능장애성 표피 장벽을 수반하거나 또는 발생시키는 상태의 실례는 다음과 같다: 점막에 염증, 예를 들면, 입술염, 터진 입술, 코 자극 및 음문질염; 습진성 피부염, 예를 들면, 아토피성과 지루성 피부염, 알레르기성 또는 자극성 접촉 피부염, 균열 습진, 광알레르기성 피부염, 광독성 피부염, 식물광피부염, 방사선 피부염 및 정제 피부염; 피부 또는 점막의 외상, 화상, 수포성 장애, 또는 허혈로부터 발생하는 궤양과 부식; 여러 형태의 비늘증; 수포성 표피박리증; 건선; 비후 흉터와 켈로이드 및 내재성 노화와 광노화의 피부 변화; 기타 등등.
- [0094] 기능적 장벽의 유지에서 일정한 역할을 수행하는 표피의 성분은 각질층 지질의 세포간, 층판 이중층 시트이다. 각질층 지질의 합성은 순환 또는 식이 영향으로부터 상대적으로 자율적이다. 합성 반응은 그 대신에, 투과 장벽 기능에서 변경에 의해 조절된다. 조절은 활성, 인산화 (활성화) 상태, 질량, 그리고 3가지 핵심 지질 각각의 속도 제한 효소: 세린 팔미토일 전달효소 (세라미드의 경우에), HMGCoA 환원효소 (콜레스테롤의 경우에), 그리고 아세틸 CoA 카르복실라아제와 지방산 신타아제 둘 모두 (지방산의 경우에)에 대한 mRNA에서 변화를 통해 발생한다. 장벽 기능에서 변경의 다른 결과는 세포의 지질 처리의 핵심 효소의 조절이다. 이와 같은 한 가지 효소는 베타-글루코세레브로시다아제인데, 이것은 전구체 글루코실세라미드의 세라미드로의 전환을 촉매작용한다.
- [0095] 현재, 성숙한, 완전히 분화된 각질층 및 기능적 표피 투과 장벽의 형성은 2가지 동종형, LXR 알파와 LXR 베타와 함께 간 X 수용체 (LXR)의 일정한 활성체의 국소 투여에 의해 가속되는 것으로 밝혀졌다.
- [0096] LXR 활성체는 최소한 2가지 병렬 기전 - 표피 분화의 자극 및 지질 생산에 의해 장벽 기능을 향상시킨다. 증가된 표피 지질 생산이 아마도, 이들 핵 호르몬 수용체의 추가 내인성 활성체를 산출하기 때문에, 이러한 과정은 각질층의 사세포와 세포의 기질 둘 모두의 산출을 동격으로 조절하는 피드 포워드 기전의 유형으로서 개관될 수 있다.
- [0097] Hatano 등은 LXR 활성체의 국소 적용이 합텐-유도된 생쥐 모형에서 AD-유사 피부병의 복수 파라미터를 향상시킨다는 것을 보여주었다 (Hatano et al (2010) The Journal of Allergy and Clinical Immunology 125 (1) 160-169. 이러한 모형은 인간 AD의 사실상 모든 공지된 임상적, 구조적, 기능적, 지질 생화학적, 그리고 면역학적 비정상을 개관한다.
- [0098] 장벽에 중요한 단백질에서 유전된 비정상은 아토피성 피부염 (AD)이 발달하게 하는 성향을 낳는다. 반대로, 장벽 기능의 정상화는 차례로, AD에서 염증의 2가지 주요 구동기를 감소시킬 것이다. 예로서, 섭동된 사세포로부터 유래하는 사이토킨 산출을 감소시키기 위한 방법이 본원에서 제공된다. 한 구체예에서, 국소 LXR 활성체로 치료는 IL-1 α 와 TNF α 수준을 감소시킨다. 이에 더하여, 향상된 투과 장벽 기능은 합텐 및 미생물 병원체를 비롯한 친염증성 생체이물의 경피 침투를 동시에 감소시킨다.
- [0099] Chang 등 (Mol Endocrinol 2008, 22, 2407-2419)은 정상적인 인간 표피 각질세포에서 및 광노화의 생쥐 모형에서 LXR 리간드의 효력을 보여주었다. 생쥐 모형에서 효력에 대한 포괄적인 분자 기초는 정상적인 인간 표피 각질세포에서 및 LXR 야생형과 LXR 녹아웃 생쥐로부터 피부 세포 제조물에서 시험관내 연구에 의해 확립되었다. 이들 연구에서, LXR 활성체는:
- [0100] (a) UV-활성화된 표피 각질세포 및 TNF α -활성화된 진피 섬유모세포에서 사이토킨과 금속단백질가수분해효소의 발현을 감소시키고
- [0101] (b) 각질세포 분화 마커의 발현을 증가시키고
- [0102] (c) 각질세포에서 지방산 합성에 필요한 유전자의 발현을 증가시키고
- [0103] (d) 피부 세포에서 콜레스테롤 결합 단백질과 지질 전달체의 발현을 증가시키고
- [0104] (e) 각질세포에서 세라미드 합성에 관련된 효소의 발현을 증가시켰다.
- [0105] Lee 등 (J Invest Dermatol. 2012 Dec 6. doi: 10.1038/jid.2012.409. [Epub ahead of print])은 인간 일차성 멜라닌세포, MNT-1, 그리고 B16 흑색종 세포에서, LXR 활성화 및 LXR 효현체가 Ras-와 ERK-유도된 MITF 분해를 통해 멜라닌형성 효소를 하향조절함으로써 멜라닌생성을 저해하는 것으로 나타났다는 것을 보여주었다. 이것은

LXR이 색소 장애에서 핵심 표적 단백질일 수 있고, 그리고 LXR 효현제가 백반증을 비롯한 진피 색소 장애의 치료에서 유익할 수 있다는 이론적 근거를 뒷받침한다.

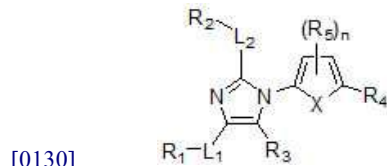
- [0106] Pencheva 등 (Cell, 2012 Nov 21;151(5):1068-82)은 피부에서 표적화 아포지질단백질, 예를 들면, ApoE가 흑색 종 전이 및 혈관형성에 관여하는 분자 표적, 예를 들면, LRP1/LRP8에 수렴적으로 영향을 준다는 것을 보여주었다. ApoE가 LXR에 대한 표적 유전자이기 때문에, LXR 활성화는 전이성 흑색종을 비롯한 진피 악성의 치료에서 유익할 수 있다.
- [0107] 따라서, 국소 투여를 위해 제약학적으로 허용되는 제제에서 LXR 활성체를 활성 성분으로서 포함하는 방법과 조성물이 본원에서 제공된다.
- [0108] LXR 활성체 또는 본원에서 설명된 활성체를 내포하는 국소 제제는 피부 및/또는 점막에 대한 유익한 효과에 적용된다. 활성체는 로션, 용액, 겔, 크림, 피부연화제 크림, 연고, 스프레이, 또는 국소 적용을 허용할 임의의 다른 형태로서 조제된다. 제제는 또한, 영향을 받은 구역에 걸쳐 제제의 확산을 증진하지만, 다른 모든 면에서 생물학적으로 비활성인 하나 또는 그 이상의 작용제를 내포할 수 있다. 이들 작용제의 실례는 계면활성제, 보습제, 적심제, 유화제, 또는 추진제이다.
- [0109] 장벽 발달을 증강하는데 효과적인 것으로 본원에서 지칭되는 양은 시간의 추이에서 반복적으로 적용될 때 교란된 또는 기능장애성 표피 투과 장벽의 증상의 실제적인 경감을 야기할 임의의 양이다. 임의의 소정의 사례에서 최적 양은 당업자에게 쉽게 명확할 것이거나 또는 일과적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0110] LXR 활성체로 국소 치료에 감수성인 피부 질환의 실례는 다음과 같다: 아토피성과 지루성 피부염; 점막에 염증, 예를 들면, 입술염, 터진 입술, 코 자극 및 음문질염; 알레르기성과 자극성 접촉으로부터 발생하는 습진성 피부염, 균열 습진, 방사선 피부염 및 정체 피부염; 정맥성, 동맥성, 색전성 또는 당뇨병성 궤양을 비롯하여 화학적 또는 열적 화상, 수포성 장애, 또는 혈관 압박 또는 허혈로 인한 궤양과 부식; 연관된 장벽 이상을 동반하거나 동반하지 않는 비늘증; 수포성 표피박리증; 건선; 비후 흉터 및 켈로이드; 내재성 노화, 광노화 및/또는 일사성 피부염; 리그닌 흑색종, 기저 세포 암종, 편평상피 세포 암종, 광선각화증을 비롯한 흑색종과 비흑색종 피부암, 그리고 바이러스 유도된 신생물 (사마귀 및 첨형 콘딜로마).
- [0111] 최적 방법 및 투여 빈도는 당업자에게 쉽게 명확할 것이거나 또는 일과적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 효과적인 결과는 많은 경우에, 영향을 받은 구역, 또는 원하는 효과를 달성하는 것이 탐색되는 구역에 걸쳐 박층의 국소 적용에 의해 달성된다. 해소되는 상태, 이의 시기 또는 정도, 그리고 적용이 치료적 또는 예방적 이유로 행해지는 지의 여부에 따라, 효과적인 결과가 2 또는 3 일마다 1회 적용 내지 하루에 4회 또는 그 이상 적용의 적용 비율로 달성된다.
- [0112] 본원에서 설명된 방법과 조성물은 일반적으로, 예로서 인간, 애완 동물, 그리고 가축 및 다른 경작용 동물을 비롯한 포유류 피부의 치료에 적용가능하다.
- [0113] **정의**
- [0114] 본 발명의 문맥에서, 다수의 용어가 활용될 것이다.
- [0115] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 소정의 값 또는 범위의 20% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 그리고 더욱 바람직하게는 5% 이내를 의미한다.
- [0116] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "치료 효과량"은 필요한 포유동물에 투여될 때, 피부 노화에 관련된 상태를 최소한 부분적으로 개선하거나 또는 최소한 부분적으로 예방하는데 효과적인 LXR 조절인자의 양을 지칭한다.
- [0117] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "발현"은 폴리뉴클레오티드가 mRNA로 전사되고 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질로 번역되는 과정을 포함한다.
- [0118] 용어 "조절한다"는 표적 분자에 따라 활성 또는 발현에서 감소 또는 증가를 포괄한다. 가령, TIMP1 조절인자는 이런 TIMP1 조절인자의 존재가 TIMP1 발현에서 증가 또는 감소를 유발하면, TIMP1의 발현을 조절하는 것으로 고려된다.
- [0119] 용어 "활성체"는 분자 종류가 국소 투여될 때 종류 그 자체가 수용체에 결합하거나 또는 이러한 종류의 대사산물이 수용체에 결합하는 지에 상관없이, 지정된 수용체의 활성화를 유발하는 임의의 분자 종류를 표시하기 위해 본 명세서에서 이용된다. 따라서, 활성체는 수용체의 리간드일 수 있거나 또는 수용체의 리간드로 물질대사되는 활성체, 다시 말하면, 조직에서 형성되고 실제 리간드인 대사산물일 수 있다.

- [0120] TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α 시누클레인 (α Syn), 또는 데코린 발현에 관하여 용어 "유도한다" 또는 "유도"는 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 또는 데코린 mRNA 및/또는 단백질 발현의 증가, 유도, 또는 만약 그렇지 않으면 증강을 지칭한다. 증가, 유도, 또는 증강은 본원에서 제공된 검정 중에서 한 가지에 의해 계속될 수 있다. TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 또는 데코린 발현의 유도는 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 또는 데코린의 최대 발현을 반드시 지시하는 것은 아니다. TIMP1, ABCA12, 또는 데코린 발현에서 증가는 예로서, 최소한 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상일 수 있다. 한 구체예에서, 유도는 처리되지 않은 각질세포로부터 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 또는 데코린 mRNA 발현 수준을 LXR 조절인자-처리된 각질세포로부터 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 또는 데코린 mRNA 발현 수준과 비교함으로써 계속된다.
- [0121] TNF α , MMP1, MMP3, 또는 IL-8 발현에 관하여 용어 "저해한다" 또는 "저해"는 TNF α , MMP1, MMP3, 또는 IL-8 mRNA 및/또는 단백질 발현의 감소, 저해, 또는 만약 그렇지 않으면 축소를 지칭한다. 결합의 감소, 저해, 또는 축소는 본원에서 제공된 검정 중에서 한 가지에 의해 계속될 수 있다. TNF α , MMP1, MMP3, 또는 IL-8 발현의 저해는 TNF α , MMP1, MMP3, 또는 IL-8 발현의 완전한 부정을 반드시 지시하는 것은 아니다. 발현에서 감소는 예로서, 최소한 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상일 수 있다. 한 구체예에서, 저해는 처리되지 않은 각질세포로부터 TNF α , MMP1, MMP3, 또는 IL-8 mRNA 발현 수준을 LXR 조절인자-처리된 각질세포로부터 TNF α , MMP1, MMP3, 또는 IL-8 mRNA 발현 수준과 비교함으로써 계속된다.
- [0122] "간 X 수용체" 또는 "LXR"은 LXR α 와 LXR β 둘 모두, 그리고 이들의 변이체, 동종형 및 활성 단편을 지칭한다. LXR β 는 편재성으로 발현되고, 반면 LXR α 발현은 간, 신장, 장, 비장, 지방 조직, 대식세포, 골격근, 그리고 본원에서 증명된 바와 같이, 피부에 한정된다. LXR α 서열에 대한 대표적인 GenBank® 수탁 번호는 다음을 포함한다: 인간 (호모 사피엔스 (*Homo sapiens*), Q 13133), 생쥐 (생쥐 (*Mus musculus*), Q9Z0Y9), 쥐 (시궁쥐 (*Rattus norvegicus*), Q62685), 소 (소 (*Bos taurus*), Q5E9B6), 돼지 (미니 돼지 (*Sus scrofa*), AAY43056), 닭 (닭 (*Gallus gallus*), AAM90897). LXR β 에 대한 대표적인 GenBank® 수탁 번호는 다음을 포함한다: 인간 (호모 사피엔스 (*Homo sapiens*), P55055), 생쥐 (생쥐 (*Mus musculus*), Q60644), 쥐 (시궁쥐 (*Rattus norvegicus*), Q62755), 소 (소 (*Bos taurus*), Q5BIS6).
- [0123] 용어 "포유동물"은 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 소, 양, 돼지, 무린, 또는 다른 수의학적 또는 실험실 포유동물을 지칭한다. 당업자는 포유동물의 한 종에서 병리의 심각도를 감소시키는 요법이 포유동물의 다른 종에 대한 상기 요법의 효과를 예측한다는 것을 인식한다.
- [0124] 본원에서 이용된 바와 같이, "친염증성 사이토킨"은 세포독성, 염증성, 또는 지체된 과민 반응을 활성화시킬 수 있는 임의의 사이토킨을 지칭한다. 예시적인 친염증성 사이토킨은 집락 자극 인자 (CSFs), 예를 들면, 과립구-대식세포 CSF, 과립구 CSF, 에리트르포이에틴; 전환 성장 인자 (TGFs), 예를 들면, TGF β ; 인터페론 (IFNs), 예를 들면, IFN α , IFN β , IFN γ ; 인터류킨 (ILs), 예를 들면, IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15; 종양 괴사 인자 (TNFs), 예를 들면, TNF α , TNF β ; 부착 단백질, 예를 들면, 세포내 부착 분자 (ICAM), 혈관 세포 부착 분자 (VCAM); 성장 인자, 예를 들면, 백혈병 저해성 인자 (LIF), 대식세포 이주-저해 인자 (MIF), 표피 성장 인자 (EGF), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF), 섬유모세포 성장 인자 (FGF), 인슐린-유사 성장 인자 (IGF), 신경 성장 인자 (NGF), B-세포 성장 인자 (BCGF); 케모킨, 예를 들면, 단핵구 화학 유인물질 단백질 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), 대식세포 염증성 단백질 (MIP), 성장-관련된 종양유전자, 감마 인터페론-유도성 단백질; 류코트리엔, 예를 들면, 류코트리엔 B₄, 류코트리엔 D₄; 혈관작용 인자, 예를 들면, 히스타민, 브라디키닌, 혈소판 활성화 인자 (PAF); 프로스타글란딘, 예를 들면, 프로스타글란딘 E₂를 포함한다.
- [0125] 용어 "피부 노화"는 내재성 연대 노화로부터 유래된 상태 (가령, 깊어진 표정 주름, 피부 두께의 감소, 비탄력성, 및/또는 흠 하나 없는 편평한 표면), 광노화로부터 유래된 상태 (가령, 깊은 주름살, 황색과 가죽 같은 표면, 피부의 경화, 탄력성유증, 거칠기, 색소침착장애 (검버섯) 및/또는 얼룩진 피부), 그리고 스테로이드-유도된 피부 얇아짐으로부터 유래된 상태를 포함한다.
- [0126] **LXR 조절인자**

[0127] 본원에서 설명된 조성물과 방법에서 이용을 위해 예기되는 LXR 조절인자는 LXR α 및/또는 LXR β 조절인자 활성을 갖는 화합물이다. 용어 "LXR 조절인자"는 LXR α 및/또는 LXR β 효현제, 길항제 및 조직 선별적 LXR 조절인자뿐만 아니라 피부 세포에서 LXR의 발현 및/또는 단백질 수준을 유도하는 다른 작용제를 포함한다.

[0128] 바람직한 화합물은 LXR α 및/또는 LXR β 조절인자 활성을 갖는 LXR 조절인자일 것이다. 바람직한 LXR 조절인자는 LXR 활성체이다. 용어 "LXR 활성체" 또는 "LXR의 활성체"는 LXR α 및/또는 LXR β 효현제, 부분적인 효현제 및 조직 선별적 LXR 조절인자뿐만 아니라 피부 세포에서 LXR의 발현 및/또는 단백질 수준을 유도하는 다른 작용제를 포함한다.

[0129] 한 구체예에서 화학식 (I)의 화합물:



[0131] (I)

[0132] 여기서:

[0133] X는 -O-, -S-, 또는 -C(R₆)=C(R₆)-이고;

[0134] L₁과 L₂는 각각 독립적으로 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고; 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬은 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고;

[0135] R₁은 할로젠, -CF₃, -OR₈, -N(R₈)₂, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₈, -C(=O)N(R₈)₂, -C(=N-OH)R₈, -C(=S)N(R₈)₂, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬이고;

[0136] R₂는 -C(=O)OR₉이고;

[0137] R₃은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0138] R₄는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R₁₁로 치환되고;

[0139] 각 R₅는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0140] 각 R₆은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

[0141] 각 R₇은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0142] 각 R₈, 각 R₉, 그리고 각 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0143] 각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의선택적으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

[0144] n은 0-2이고;

[0145] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물이다.

[0146] 일부 구체예에서 X가 -O-인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁이 할로젠, -CF₃, -OR₈, -N(R₈)₂,

$-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_8$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-C(=N-OH)R_8$, $-C(=S)N(R_8)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=N-OH)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=S)N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 임의선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_8 이 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 에틸이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0147]

일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 에틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0148]

일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각 독립적으로 결합, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 헤테로알킬이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각, 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각, 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R_7 이 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0149]

일부 구체예에서 X가 -O-이고, 그리고 R_4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되는 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0150]

일부 구체예에서 X가 -O-이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -OR₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -N(R₁₀)₂인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -CN인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -C(=O)R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -C(=O)OR₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -C(=O)N(R₁₀)₂인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -NR₁₀C(=O)R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 NR₁₀SO₂R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -SOR₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -SO₂R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -SO₂N(R₁₀)₂인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 -C(=O)OCH₂SCH₃인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0151]

다른 구체예에서 X가 -O-이고, R_2 가 C(=O)OR₉이고, R_9 가 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R_2 가 C(=O)OR₉이고, R_9 가 C_1 - C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 -CF₃인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R_2 가 C(=O)OR₉이고, R_9 가 C_1 - C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R_2 가 C(=O)OR₉이고, R_9 가 C_1 - C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 C(=O)OR₈인 화학식 I의 화합물이다.

물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 I의 화합물이다.

[0152]

다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 I의 화합물이다.

[0153]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0154]

일부 구체예에서 X 가 $-S-$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_1 이 할로젠, $-CF_3$, $-OR_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_8$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-C(=N-OH)R_8$, $-C(=S)N(R_8)_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=N-OH)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=S)N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 임의선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_8 이 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서, R_8 이 에틸이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0155]

일부 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 에틸인 화학식 I의 화합물이다.

화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0156]

일부 구체예에서 X 가 -S-이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각 독립적으로 결합, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 헤테로알킬이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각, 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각, 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -O-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R_7 이 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0157]

일부 구체예에서 X 가 -S-이고, 그리고 R_4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되는 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0158]

일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-OR_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추

가 구체예에서 R_{11} 이 $-N(R_{10})_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-CN$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)R_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OR_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-NR_{10}C(=O)R_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $NR_{10}SO_2R_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SOR_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0159]

다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 I의 화합물이다.

[0160]

다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-S-$ 이고, R_2 가 $C(=O)OR_9$ 이고, R_9 가 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 I의 화합물이다.

[0161]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다.

전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0162]

일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_1 이 할로젠, $-CF_3$, $-OR_8$, $-N(R_8)_2$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)OR_8$, $-C(=O)N(R_8)_2$, $-C(=N-OH)R_8$, $-C(=S)N(R_8)_2$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-CF_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=N-OH)R_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=S)N(R_8)_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 임의선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_8 이 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 에틸이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0163]

일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 에틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, R_2 가 $-C(=O)OR_9$ 이고, 그리고 R_9 가 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0164]

일부 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각 독립적으로 결합, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 헤테로알킬이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각, 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, 그리고 L_1 과 L_2 가 각각, 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 결합인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7

로 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬이고, 그리고 L₂가 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R₇이 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R₇이 C₁-C₆알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R₇이 -C₁-C₆알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R₇이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0165]

일부 구체예에서 X가 -CH=CH-이고, 그리고 R₄가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R₁₁로 치환되는 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₄가 2개의 R₁₁로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₄가 3개의 R₁₁로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₄가 2개의 R₁₁로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₄가 3개의 R₁₁로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₄가 2개의 R₁₁로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₄가 3개의 R₁₁로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0166]

일부 구체예에서 X가 -CH=CH-이고, R₄가 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R₁₁이 독립적으로 -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂CH₃, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -CH=CH-이고, R₄가 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R₁₁이 독립적으로 -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂CH₃, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -OR₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -N(R₁₀)₂인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -CN인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -C(=O)R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -C(=O)OR₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -C(=O)N(R₁₀)₂인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -NR₁₀C(=O)R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 NR₁₀SO₂R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -SOR₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -SO₂R₁₀인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -SO₂N(R₁₀)₂인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -C(=O)OCH₂CH₃인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 C₁-C₆알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 임의선택적으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 C₁-C₆할로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 -C₁-C₆알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₁₁이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R₁₀이 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁₀이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁₀이 C₁-C₆알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁₀이 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁₀이 -C₁-C₆알킬-아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁₀이 아릴인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁₀이 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0167]

다른 구체예에서 X가 -CH=CH-이고, R₂가 C(=O)OR₉이고, R₉가 C₁-C₆알킬이고, 그리고 L₂가 결합인 화학식 I의 화합

물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $-\text{CF}_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 결합이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 I의 화합물이다.

[0168]

다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $-\text{CF}_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, R_9 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 결합이고, 그리고 R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 I의 화합물이다.

[0169]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0170]

일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 L_2 가 $-\text{CH}_2-$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_2 가 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고, 그리고 R_9 가 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; R_9 가 수소, 메틸 또는 에틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 L_1 이 결합인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $-\text{CF}_3$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 L_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; 그리고 R_1 이 $-\text{OR}_8$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 $-\text{L}_1\text{-R}_1$ 이 이소프로필, $-\text{CF}_3$, 그리고 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 인 화학식 I의 화합물이다.

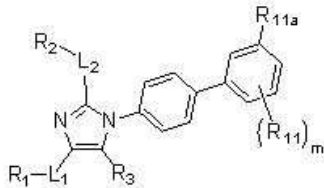
[0171]

일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 최소한 하나의 R_{11} 이 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 최소한 하나의 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 각 R_{10} 이 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 각 R_{10} 이 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기

서 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 메틸인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 1개의 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 이고 1개의 R_{11} 이 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 화학식 I의 화합물이고, 여기서 X는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐, 히드록시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알콕시, 아미노, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노, 그리고 디($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환된다는 것을 의미한다.

[0172] 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 n이 0인 화학식 I의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_3 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.

[0173] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IA)의 화합물:



[0174]

(IA)

[0175]

여기서:

[0176]

m은 0 또는 1이고; 그리고

[0177]

R_{11a} 는 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 이고;

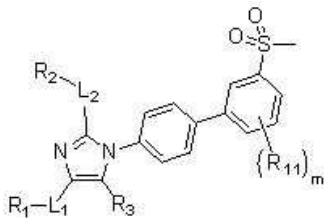
[0178]

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0179]

일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IB)의 화합물:

[0180]



[0181]

(IB)

[0182]

여기서 m은 0 또는 1이고;

[0183]

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0184]

화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서:

[0185]

X는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고;

[0186]

L_2 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0187]

R_2 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$ 이고;

[0188]

R_9 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

[0189]

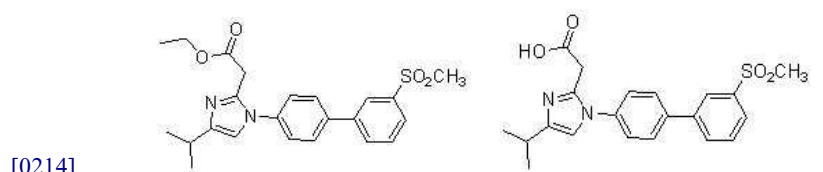
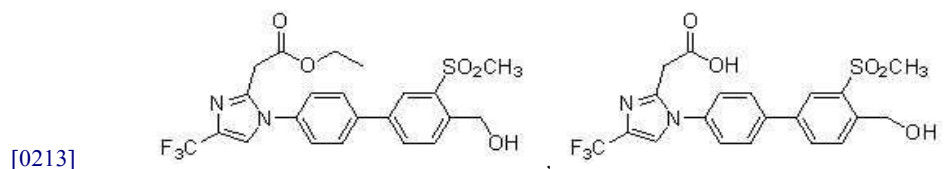
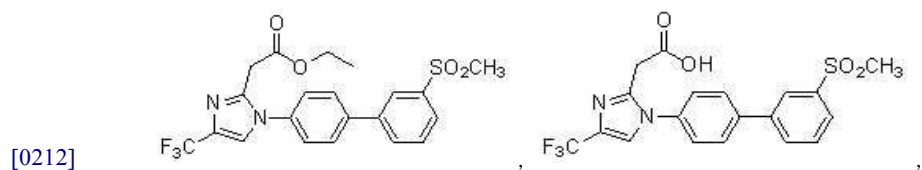
L_1 은 결합이고; 그리고 R_1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $-\text{CF}_3$ 이고; 또는

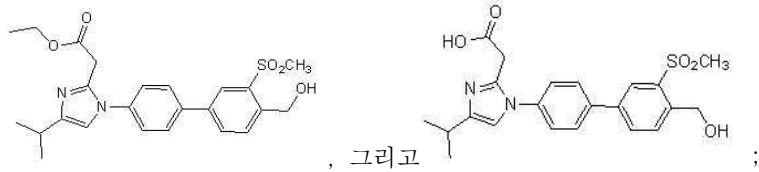
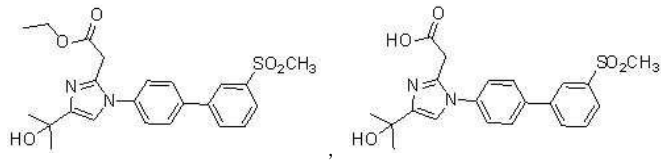
[0190]

L_1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; 그리고 R_1 은 $-\text{OR}_8$ 이고;

[0191]

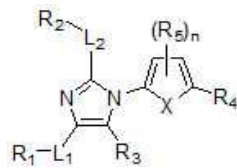
- [0192] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;
- [0193] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0194] 단서로서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;
- [0195] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;
- [0196] n 은 0; 그리고
- [0197] R_3 은 수소이다.
- [0198] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구체예에서:
- [0199] X 는 $-CH=CH-$ 이고;
- [0200] L_2 는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0201] R_2 는 $-C(=O)OR_9$ 이고;
- [0202] R_9 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0203] L_1 은 결합이고; 그리고 R_1 은 C_1-C_6 알킬 또는 $-CF_3$ 이고; 또는
- [0204] L_1 은 C_1-C_6 알킬이고; 그리고 R_1 은 $-OR_8$ 이고;
- [0205] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;
- [0206] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 $-SO_2R_{10}$ 이고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0207] 단서로서 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2R_{10}$ 이고;
- [0208] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;
- [0209] n 은 0이고; 그리고
- [0210] R_3 은 수소이다.
- [0211] 일부 구체예에서, 화합물은 다음에서 선택된다:





또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

다른 양상에서 화학식 (II)의 화합물:



(II)

여기서:

X는 -O-, -S-, 또는 -C(R₆)=C(R₆)-이고;

L₁은 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고; 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬은 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고;

L₂는 C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R₁은 -C(=O)OR₈이고;

R₂는 수소, -OR₉, -N(R₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₉)₂, -C(=N-OH)R₉, -C(=S)N(R₉)₂, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

R₃은 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

R₄는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R₁₁로 치환되고;

각 R₅는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₆은 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬이고;

각 R₇은 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

각 R₈, 각 R₉, 그리고 각 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 임의선택적으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

- [0234] n은 0-2이고;
- [0235] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물이다.
- [0236] 일부 구체예에서 X가 -O-인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 L₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 R₂가 수소, -OR₉, -N(R₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₉)₂, -C(=N-OH)R₉, -C(=S)N(R₉)₂, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -OR₉인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -N(R₉)₂인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=O)R₉인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=O)N(R₉)₂인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=N-OH)R₉인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=S)N(R₉)₂인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₃-C₈시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₁-C₆할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 임의선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₉가 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서, R₉가 에틸이다. 일부 구체예에서 R₉가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 -C₁-C₆알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.
- [0237] 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 에틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 -C₁-C₆알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.
- [0238] 일부 구체예에서 X가 -O-이고, L₁이 결합, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고, 여기서 C₁-C₆알킬 및 C₁-C₆헤테로알킬이 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환되고, 그리고 L₂가 C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 -O-이고, L₁이 결합이고, 그리고 L₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 -O-이고, L₁이 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, 그리고 L₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 -O-이고, L₁이 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆헤테로알킬이고, 그리고 L₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 -O-이고, L₁이 결합이고, 그리고 L₂가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 -O-이고, L₁이 최소한 하나의 R₇로 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, 그리고 L₂가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R₇이 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아릴, 임의선택적으

로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0239]

일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, 그리고 R_4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되는 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0240]

일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-OR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-CN$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-NR_{10}C(=O)R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $NR_{10}SO_2R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SOR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0241]

다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_1 이 결합인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-O-$ 이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 II의

화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 C(=O)OR₈이고, R₈이 C₁-C₆알킬이고, L₁이 결합이고, L₂가 C₁-C₆알킬이고, 그리고 R₂가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 C(=O)OR₈이고, R₈이 C₁-C₆알킬이고, L₁이 결합이고, L₂가 C₁-C₆알킬이고, 그리고 R₂가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐이고, R₁₁이 -SO₂R₁₀이고, 그리고 R₁₀이 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐이고, R₁₁이 -SO₂R₁₀이고, 그리고 R₁₀이 CH₃인 화학식 II의 화합물이다.

[0242]

다른 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 C(=O)OR₈이고, R₈이 C₁-C₆알킬이고, 그리고 L₁이 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 C(=O)OR₈이고, R₈이 C₁-C₆알킬이고, L₁이 C₁-C₆알킬이고, L₂가 C₁-C₆알킬이고, 그리고 R₂가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 C(=O)OR₈이고, R₈이 C₁-C₆알킬이고, L₁이 C₁-C₆알킬이고, L₂가 C₁-C₆알킬이고, 그리고 R₂가 C₃-C₈시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -O-이고, R₁이 C(=O)OR₈이고, R₈이 C₁-C₆알킬이고, L₁이 C₁-C₆알킬이고, L₂가 C₁-C₆알킬이고, 그리고 R₂가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐이고, R₁₁이 -SO₂R₁₀이고, 그리고 R₁₀이 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R₄가 1개의 R₁₁로 치환된 페닐이고, R₁₁이 -SO₂R₁₀이고, 그리고 R₁₀이 CH₃인 화학식 II의 화합물이다.

[0243]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R₃이 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R₃이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R₃이 할로젠인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R₃이 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R₃이 C₁-C₆할로알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0244]

일부 구체예에서 X가 -S-인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 L₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 R₂가 수소, -OR₉, -N(R₉)₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(R₉)₂, -C(=N-OH)R₉, -C(=S)N(R₉)₂, C₁-C₆알킬, C₃-C₈시클로알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -OR₉인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -N(R₉)₂인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=O)R₉인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=O)N(R₉)₂인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=N-OH)R₉인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 -C(=S)N(R₉)₂인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₃-C₈시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₁-C₆할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₂가 임의선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R₉가 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-아틸, 아틸, 또는 헤테로아틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₈이 C₁-C₆알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서, R₉가 에틸이다. 일부 구체예에서 R₉가 C₁-C₆헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 -C₁-C₆알킬-아틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 아틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₉가 헤테로아틸인 화학식 II의 화합물이다.

[0245]

일부 구체예에서 X가 -S-이고, R₁이 -C(=O)OR₈이고, 그리고 R₈이 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆헤테로알킬, -C₁-C₆알킬-

아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 에틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0246]

일부 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 결합, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 헤테로알킬이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환되고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X 가 -S-이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R_7 이 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0247]

일부 구체예에서 X 가 -S-이고, 그리고 R_4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되는 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0248]

일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 -S-이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-OR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-CN$ 인 화학식 II의 화합물이다.

화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-NR_{10}C(=O)R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $NR_{10}SO_2R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SOR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0249]

다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_1 이 결합인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 II의 화합물이다.

[0250]

다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 -S-이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 II의 화합물이다.

[0251]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이

할로젠인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0252]

일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 R_2 가 수소, $-OR_9$, $-N(R_9)_2$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=N-OH)R_9$, $-C(=S)N(R_9)_2$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-OR_9$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-N(R_9)_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=O)R_9$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=O)N(R_9)_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=N-OH)R_9$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=S)N(R_9)_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_3 - C_8 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 임의선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_9 가 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서, R_9 가 에틸이다. 일부 구체예에서 R_9 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0253]

일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 에틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0254]

일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 결합, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 헤테로알킬이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환되고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R_7 이 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예

에서 각 R_7 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0255]

일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, 그리고 R_4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되는 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0256]

일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-OR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-CN$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-NR_{10}C(=O)R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-NR_{10}SO_2R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SOR_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 아릴인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물이다.

[0257]

다른 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 L_1 이 결합인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1 - C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X가 $-CH=CH-$ 이고, R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1 - C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_3 - C_8 시클로알킬인 화학식 II의

화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, R_8 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 R_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, R_8 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 R_2 가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 II의 화합물이다.

[0258]

다른 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, R_8 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 L_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, R_8 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, R_8 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 R_2 가 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 다른 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고, R_1 이 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, R_8 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_1 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고, 그리고 R_2 가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 II의 화합물이다.

[0259]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0260]

일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 L_1 이 결합인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; R_1 이 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고; 그리고 R_8 이 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_8 이 수소, 메틸, 또는 에틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 L_2 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 $-L_2-R_2$ 가 이소부틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_2 가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

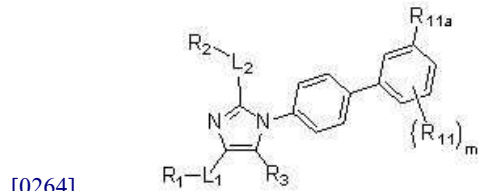
[0261]

일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 최소한 하나의 R_{11} 이 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 최소한 하나의 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 각 R_{10} 이 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 각 R_{10} 이 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 메틸인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X 가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 1

개의 R_{11} 이 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 이고 1개의 R_{11} 이 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 화학식 II의 화합물이고, 여기서 X는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 그리고 디(C_1-C_4 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환된다는 것을 의미한다.

[0262] 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 n이 0인 화학식 II의 화합물이다. 일부 구체예에서 X가 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고; 그리고 R_3 이 수소인 화학식 II의 화합물이다.

[0263] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IIA)의 화합물:



[0265] (IIA)

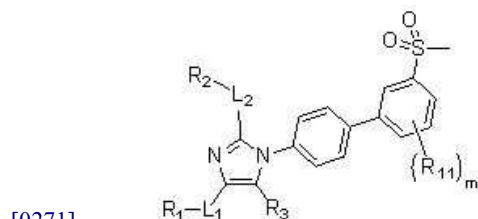
[0266] 여기서:

[0267] m은 0 또는 1이고; 그리고

[0268] R_{11a} 는 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 이고;

[0269] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0270] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IIB)의 화합물:



[0272] (IIB)

[0273] 여기서 m은 0 또는 1이고;

[0274] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0275] 일부 구체예에서 화학식 II의 화합물이고, 여기서:

[0276] X는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고;

[0277] R_1 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고, 그리고 R_8 은 C_1-C_6 알킬이고;

[0278] L_2 는 C_1-C_6 알킬이고;

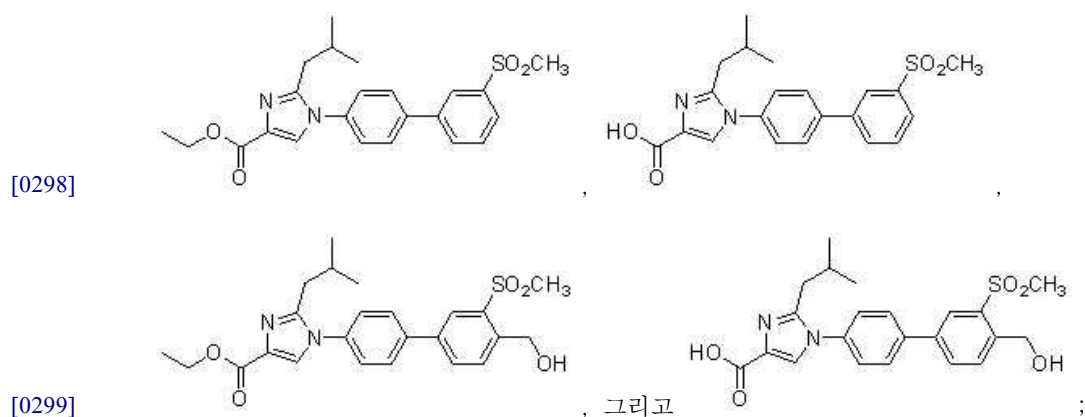
[0279] R_2 는 수소이고;

[0280] R_1 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;

[0281] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

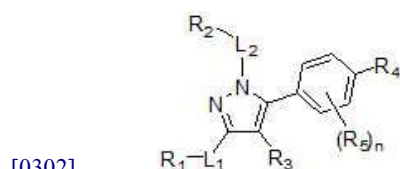
[0282] 단서로서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{SOR}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, 또는 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 이고;

- [0283] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0284] n 은 0이고; 그리고
- [0285] R_3 은 수소이다.
- [0286] 일부 구체예에서 화학식 II의 화합물이고, 여기서:
- [0287] X 는 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고;
- [0288] R_1 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 이고; 그리고 R_8 은 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0289] L_2 는 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0290] R_2 는 수소이고;
- [0291] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;
- [0292] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬 또는 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고; 여기서 상기 C_1 - C_6 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0293] 단서로서 최소한 하나의 R_{11} 은 $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 이고;
- [0294] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0295] n 은 0이고; 그리고
- [0296] R_3 은 수소이다.
- [0297] 일부 구체예에서, 화합물은 다음에서 선택된다:



[0300] 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

[0301] 다른 양상에서 화학식 (III)의 화합물:



[0303] (III)

[0304] 여기서:

[0305] L_1 은 결합, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고; 여기서 C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 헤테로알킬은 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환되고;

- [0306] L_2 는 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;
- [0307] R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고;
- [0308] R_2 는 수소, $-OR_9$, $-N(R_9)_2$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=N-OH)R_9$, $-C(=S)N(R_9)_2$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;
- [0309] R_3 은 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고;
- [0310] R_4 는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴은 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되고;
- [0311] 각 R_5 는 독립적으로 할로젠, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고;
- [0312] 각 R_7 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0313] 각 R_8 , 각 R_9 , 그리고 각 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0314] 각 R_{11} 은 독립적으로 할로젠, 니트로, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의선택적으로 치환된 C_3 - C_8 시클로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 할로알킬, 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 헤테로알킬, 임의선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고
- [0315] n 은 0-4이고; 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물이다.
- [0316] 일부 구체예에서 L_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 R_2 가 수소, $-OR_9$, $-N(R_9)_2$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=N-OH)R_9$, $-C(=S)N(R_9)_2$, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 시클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-OR_9$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-N(R_9)_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=O)R_9$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=O)N(R_9)_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=N-OH)R_9$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 $-C(=S)N(R_9)_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_3 - C_8 시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_1 - C_6 할로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_2 가 임의선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_9 가 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 수소인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 메틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서, R_9 가 에틸이다. 일부 구체예에서 R_9 가 C_1 - C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 $-C_1$ - C_6 알킬-아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_9 가 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다.
- [0317] 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, $-C_1$ - C_6 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 수소인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 메틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이

$-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 에틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다.

[0318]

일부 구체예에서 L_1 이 결합, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 헤테로알킬이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환되고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 이 결합이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 L_1 이 최소한 하나의 R_7 로 임의선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 그리고 L_2 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 각 R_7 이 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 각 R_7 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 III의 화합물이다.

[0319]

일부 구체예에서 R_4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 아릴과 헤테로아릴이 최소한 하나의 R_{11} 로 치환되는 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 3개의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다.

[0320]

일부 구체예에서 R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 헤테로아릴이고, 그리고 각 R_{11} 이 독립적으로 $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{10}$, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-SO_2N(R_{10})_2$, $-C(=O)OCH_2SCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 임의선택적으로 치환된 아릴, 또는 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-OR_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-N(R_{10})_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)R_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OR_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)N(R_{10})_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-NR_{10}C(=O)R_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $NR_{10}SO_2R_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SOR_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예

에서 R_{11} 이 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 추가 구체예에서 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 다른 추가의 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-아릴, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 수소인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 $-C_1-C_6$ 알킬-아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 아릴인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_{10} 이 헤테로아릴인 화학식 III의 화합물이다.

[0321]

다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_1 이 결합인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 III의 화합물이다.

[0322]

다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 L_1 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_3-C_8 시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 C_1-C_6 헤테로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 다른 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1-C_6 알킬이고, L_1 이 C_1-C_6 알킬이고, L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 추가 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 CH_3 인 화학식 III의 화합물이다.

[0323]

전술한 구체예의 다른 구체예에서 R_3 이 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 수소인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 할로젠인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1-C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 전술한 구체예의 일부 구체예에서 R_3 이 C_1-C_6 할로알킬인 화학식 III의 화합물이다.

[0324]

일부 구체예에서 L_2 가 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 $-L_2-R_2$ 가 이소부틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 L_1 이 결합인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 수소인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고

고 R_8 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $-C(=O)OR_8$ 이고, 그리고 R_8 이 에틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_1 이 $C(=O)OR_8$ 이고, R_8 이 C_1 - C_6 알킬이고, L_1 이 결합이고, L_2 가 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 R_2 가 수소인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 n 이 0인 화학식 III의 화합물이다.

[0325]

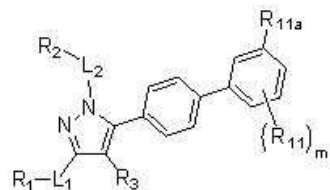
일부 구체예에서 R_4 가 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 최소한 하나의 R_{11} 이 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 최소한 하나의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 각 R_{10} 이 메틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 메틸인 화학식 III의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 1개의 R_{11} 이 $-SO_2CH_3$ 이고 1개의 R_{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 III의 화합물이다.

[0326]

일부 구체예에서, 화학식 III의 화합물이고, 여기서 "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, 히드록시, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 할로알콕시, 아미노, C_1 - C_4 알킬아미노, 그리고 디(C_1 - C_4 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환된다는 것을 의미한다.

[0327]

일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IIIA)의 화합물:



[0328]

[0329]

(IIIA)

[0330]

여기서:

[0331]

m 은 0 또는 1이고; 그리고

[0332]

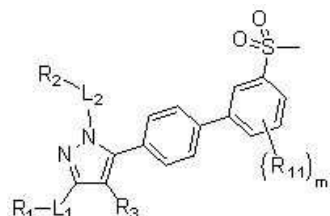
R_{11a} 는 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

[0333]

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0334]

일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IIIB)의 화합물:



[0335]

[0336]

(IIIB)

[0337]

여기서 m 은 0 또는 1이고;

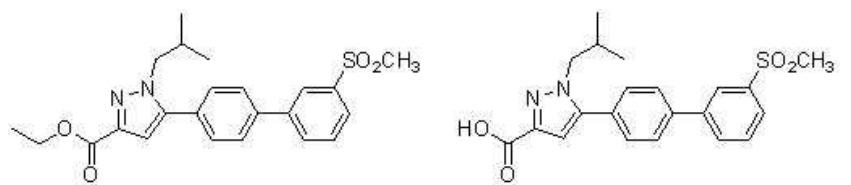
[0338]

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

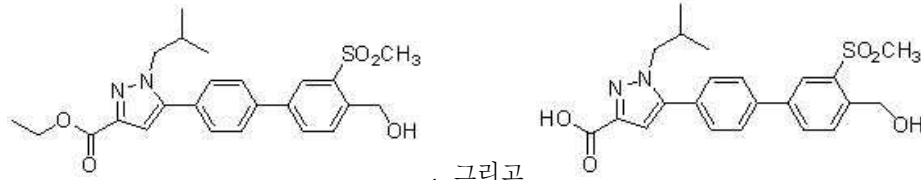
[0339]

일부 구체예에서 화학식 III의 화합물이고, 여기서:

- [0340] L_1 은 결합이고;
- [0341] R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고;
- [0342] R_8 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0343] L_2 는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0344] R_2 는 H이고;
- [0345] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;
- [0346] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0347] 단서로서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;
- [0348] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;
- [0349] n 은 0이고; 그리고
- [0350] R_3 은 수소이다.
- [0351] 일부 구체예에서 화학식 III의 화합물이고, 여기서:
- [0352] L_1 은 결합이고;
- [0353] R_1 은 $-C(=O)OR_8$ 이고;
- [0354] R_8 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0355] L_2 는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0356] R_2 는 H이고;
- [0357] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;
- [0358] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 1 개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;
- [0359] 단서로서 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;
- [0360] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;
- [0361] n 은 0이고; 그리고
- [0362] R_3 은 수소이다.
- [0363] 일부 구체예에서, 화합물은 다음에서 선택된다:



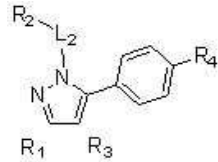
[0364] , ,



[0365] , 그리고 ;

[0366] 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

[0367] 다른 양상에서 화학식 (IV)의 화합물:



[0368]

[0369] (IV)

[0370] 여기서:

[0371] R₁은 C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알케닐이고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 히드록시, C₁-C₄ 알콕시 및 C₁-C₄ 할로알콕시에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0372] L₂는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0373] R₂는 C(=O)OR₉이고;

[0374] R₃은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0375] R₄는 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐이고;

[0376] 각 R₉는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0377] 각 R₁₀은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; 그리고

[0378] 각 R₁₁은 독립적으로 할로젠, 니트로, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₀, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, -SO₂N(R₁₀)₂, -C(=O)OCH₂SCH₃, C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬은 시아노, 히드록시, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알콕시, 아미노, C₁-C₄ 알킬아미노, 그리고 디(C₁-C₄ 알킬)아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0379] 단서로서, 최소한 하나의 R₁₁은 -NR₁₀C(=O)R₁₀, -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂이고,

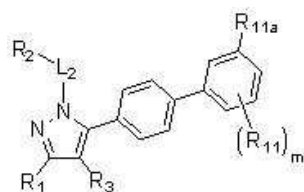
[0380] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0381] 일부 구체예에서 R₁이 C₂-C₄ 알케닐 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁-C₃ 알킬이 1개의 히드록시에 의해 임의 선택적으로 치환된 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₁이 -C(=CH₂)CH₃, 이소프로필, 또는 -C(CH₃)₂OH인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 L₂가 -CH₂-인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 -L₂-R₂가 -CH₂C(=O)OR₉이고, 여기서 R₉가 C₁-C₆ 알킬인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 -L₂-R₂가 -CH₂C(=O)OR₉이고, 여기서 R₉가 수소, 메틸, 또는 에틸인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 -L₂-R₂가 -CH₂C(=O)OH인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 -L₂-R₂가 -CH₂C(=O)O-에틸인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 R₃이 수소인 화학식 IV의 화합물이다.

[0382] 일부 구체예에서 R₄가 최소한 하나의 R₁₁로 치환된 페닐인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 최소한 하나의 R₁₁이 -NR₁₀SO₂R₁₀, -SOR₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂N(R₁₀)₂인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 최소한 하

나의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 각 R_{10} 이 독립적으로 C_1 - C_6 알킬인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 각 R_{10} 이 메틸인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 그리고 1개의 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고 1개의 R_{11} 이 임의선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 C_1 - C_6 알킬인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 1개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 R_{11} 이 $-SO_2R_{10}$ 이고, 그리고 R_{10} 이 메틸인 화학식 IV의 화합물이다. 일부 구체예에서 R_4 가 2개의 R_{11} 로 치환된 페닐이고, 여기서 1개의 R_{11} 이 $-SO_2CH_3$ 이고 1개의 R_{11} 이 $-CH_2OH$ 인 화학식 IV의 화합물이다.

[0383] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IVA)의 화합물:



[0384]

[0385] (IVA)

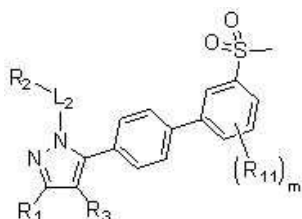
[0386] 여기서:

[0387] m 은 0 또는 1이고; 그리고

[0388] R_{11a} 는 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

[0389] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0390] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 (IVB)의 화합물:



[0391]

[0392] (IVB)

[0393] 여기서 m 은 0 또는 1이고;

[0394] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0395] 일부 구체예에서 화학식 IV의 화합물이고, 여기서:

[0396] R_1 은 C_2 - C_4 알케닐 또는 C_1 - C_3 알킬이고, 여기서 상기 C_1 - C_3 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0397] $-L_2-R_2$ 는 $-CH_2C(=O)OR_9$ 이고;

[0398] R_9 는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0399] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;

[0400] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1 - C_6 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0401] 단서로서, 최소한 하나의 R_{11} 은 $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

[0402] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고; 그리고

[0403] R_3 은 수소이다.

[0404] 일부 구체예에서 화학식 IV의 화합물이고, 여기서:

[0405] R_1 은 C_2 - C_4 알케닐 또는 C_1 - C_3 알킬이고, 여기서 상기 C_1 - C_3 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0406] $-L_2-R_2$ 는 $-CH_2C(=O)OR_9$ 이고;

[0407] R_9 는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0408] R_4 는 최소한 하나의 R_{11} 로 치환된 페닐이고;

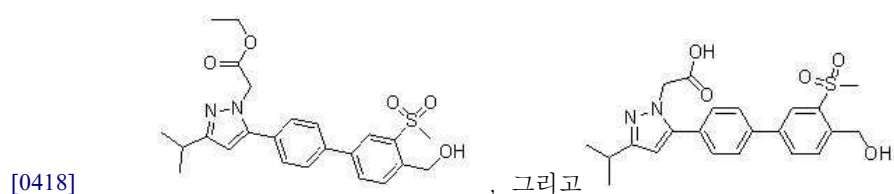
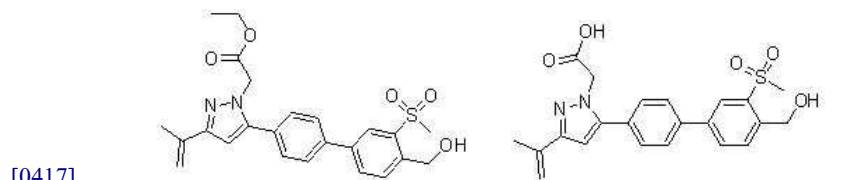
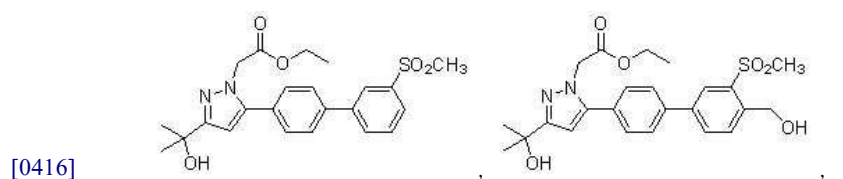
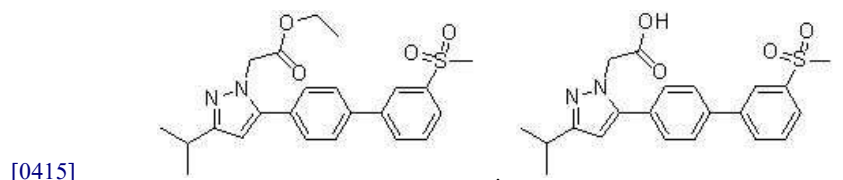
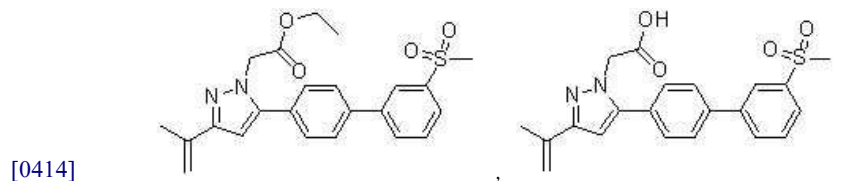
[0409] 각 R_{11} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, $-NR_{10}SO_2R_{10}$, $-SOR_{10}$, $-SO_2R_{10}$, 또는 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고; 여기서 상기 C_1 - C_6 알킬은 1개의 히드록시에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0410] 단서로서 최소한 하나의 R_{11} 은 $-SO_2N(R_{10})_2$ 이고;

[0411] 각 R_{10} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고; 그리고

[0412] R_3 은 수소이다.

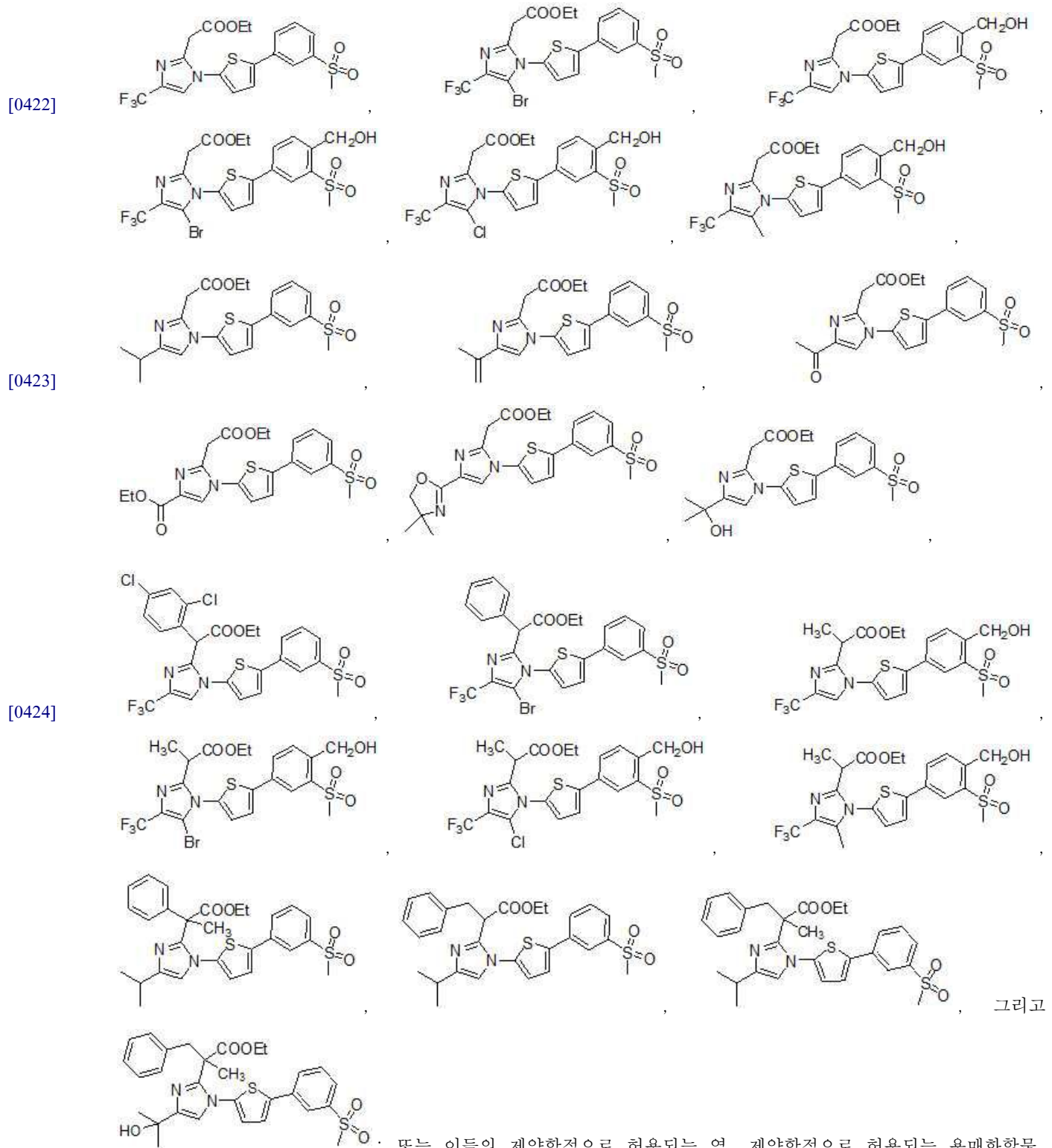
[0413] 일부 구체예에서, 화합물은 다음에서 선택된다:



[0419] 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염.

[0420] 다양한 변수에 대해 앞서 설명된 기의 임의의 조합이 본원에서 예기된다. 명세서 전반에서, 기 및 이들의 치환체는 안정된 모이티프와 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0421] 일부 구체예에서 다음에서 선택되는 화합물이다:



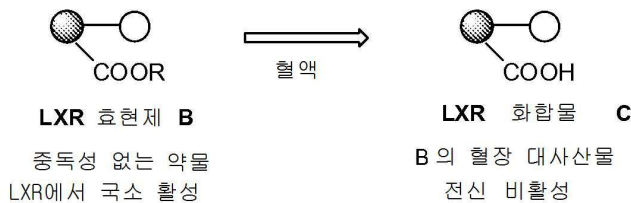
; 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염, 제약학적으로 허용되는 용매화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 전구약물.

[0425] 추가 LXR 조절인자

[0426] LXR 중독성 없는 약물을 생산하기 위해 카르복실산 에스테르 기능을 통합하도록 구조적으로 변형된 LXR 조절

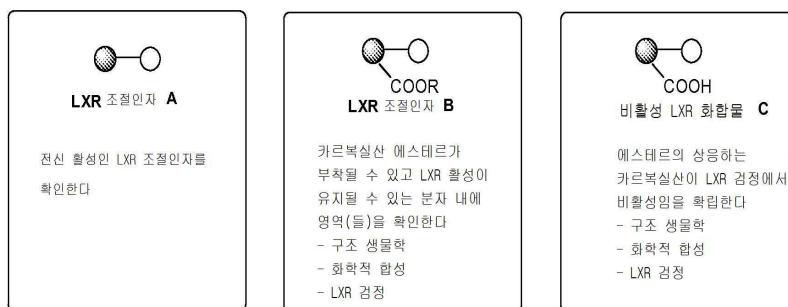
인자 역시 본원에서 개시된다. 본원에서 설명된 카르복실산 에스테르 LXR 조절인자는 LXR 활성을 유지한다. 하지만, 에스테르 유도체의 상응하는 카르복실산은 LXR 활성을 결여하는데, 그 이유는 활성 에스테르에 결합하는 LXR 결합 주머니가 극성/하전된 종류, 예를 들면, 카르복실산을 선호하지 않기 때문이다. 따라서, 본원에서 설명된 카르복실산 에스테르는 국소 투여된 LXR 조절인자에 대한 최적 전달을 제공한다. 카르복실산 에스테르는 피부 세포에서 LXR의 발현 및/또는 단백질 수준을 유도하는 강력한 LXR 조절인자이다. 하지만, 가수분해 시에, 상응하는 카르복실산은 LXR 활성을 결여한다. 따라서, 카르복실산 에스테르는 전신 노출을 거의 또는 전혀 갖지 않을 것인데, 그 이유는 이들이 전신 순환에 들어갈 때 쉽게 가수분해되기 때문이다 (반응식 A).

반응식 A



반응식 B는 국소 투여된 LXR 조절인자의 확인을 위한 일반적인 절차를 묘사한다. 전신적으로 투여된 LXR 조절인자 화합물의 확인 이후에, LXR 조절인자 분자 내에서 영역이 확인되고, 여기서 카르복실산 에스테르 기능기가 LXR 활성을 유지하면서 상기 분자에 부착된다. 상응하는 카르복실산이 이후, 합성되고, 그리고 카르복실산에 대한 LXR 활성의 상실을 확립하기 위해 다양한 LXR 검정에서 시험된다.

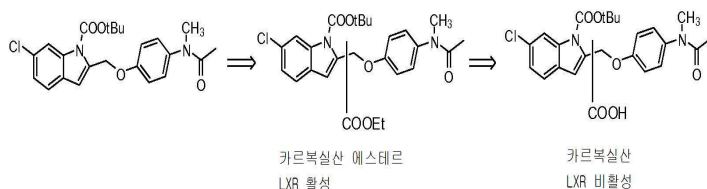
반응식 B



반응식 B에서 개시된 절차는 다음 실례에 의해 예시되지만, 이들에 한정되지 않는다:

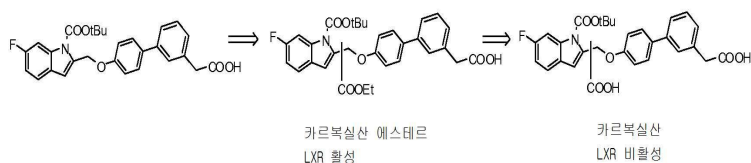
WO 2005/113499에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능기를 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 C). WO 2005/113499에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 C



WO 2006/109633에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능기를 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 D). WO 2006/109633에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 D

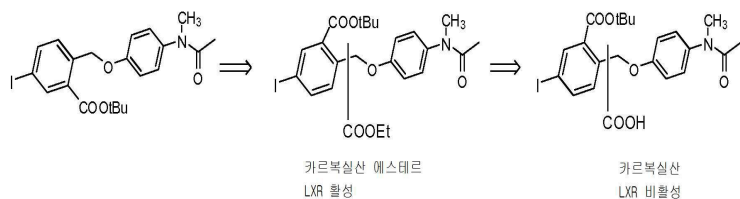


[0435]

[0436]

WO 2006/003923에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 E). WO 2006/003923에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 E

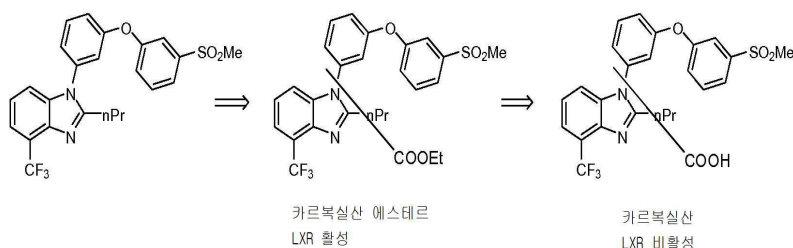


[0437]

[0438]

WO 2009/086138에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 F). WO 2009/086138에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 F

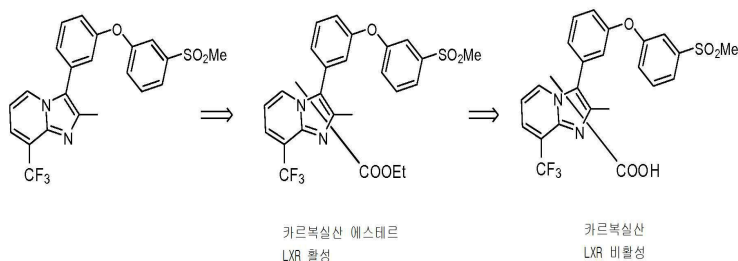


[0439]

[0440]

WO 2009/086123에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 G). WO 2009/086123에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 G

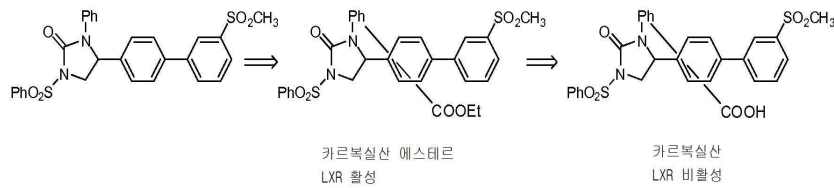


[0441]

[0442]

WO 2009/150109에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 H). WO 2009/150109에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 H

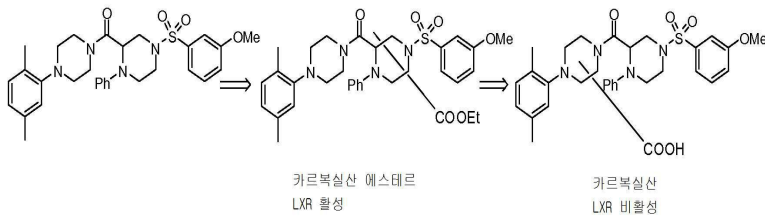


[0443]

[0444]

WO 2009/021868에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 I). WO 2009/021868에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 I

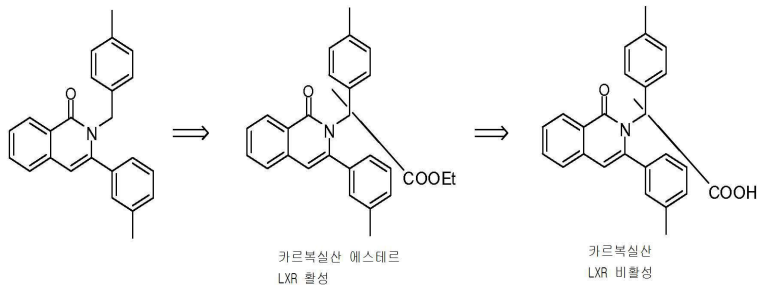


[0445]

[0446]

WO 2004/058717에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 J). WO 2004/058717에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 J

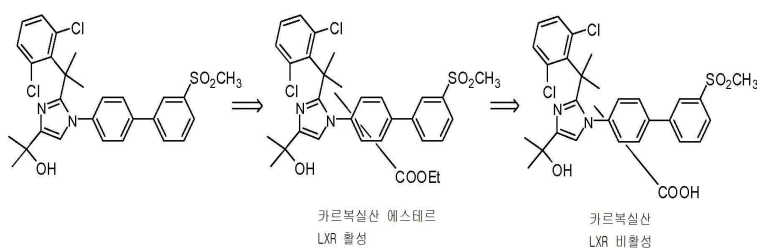


[0447]

[0448]

WO 2010/138598에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 K). WO 2010/138598에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

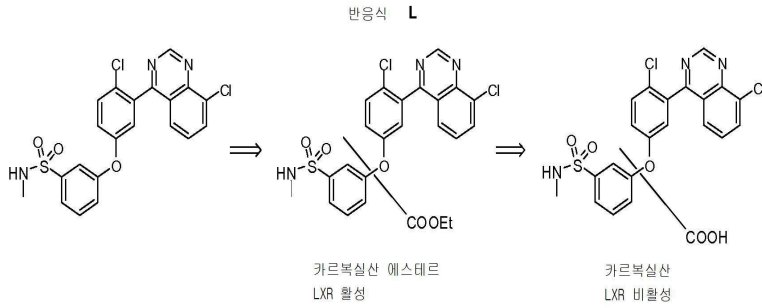
반응식 K



[0449]

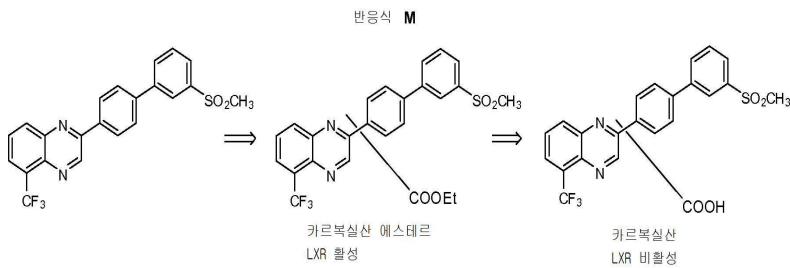
[0450]

WO 2010/059627에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 L). WO 2010/059627에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



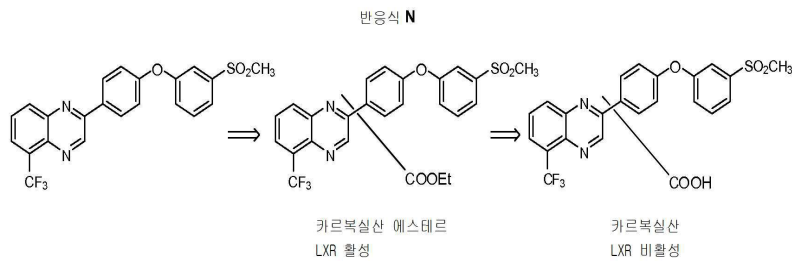
[0451]

[0452] WO 2010/054229에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 M). WO 2010/054229에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



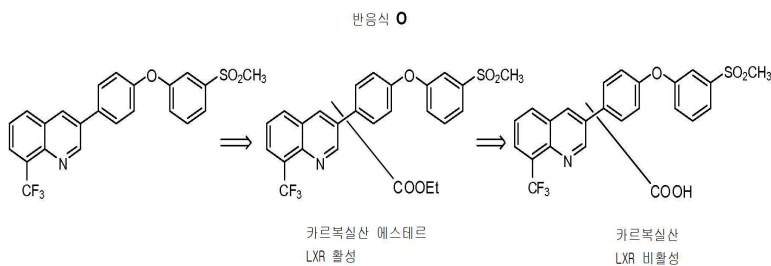
[0453]

[0454] WO 2009/020683에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 N). WO 2009/020683에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



[0455]

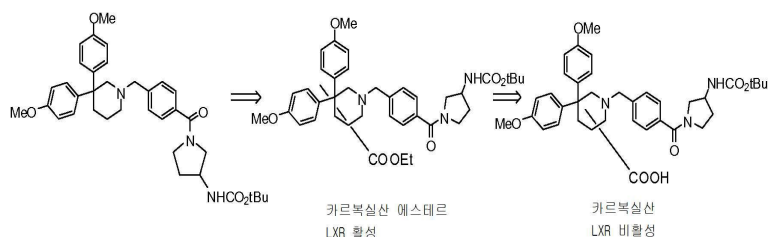
[0456] WO 2008/049047에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 O). WO 2008/049047에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



[0457]

[0458] WO 2007/092065에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 P). WO 2007/092065에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 P

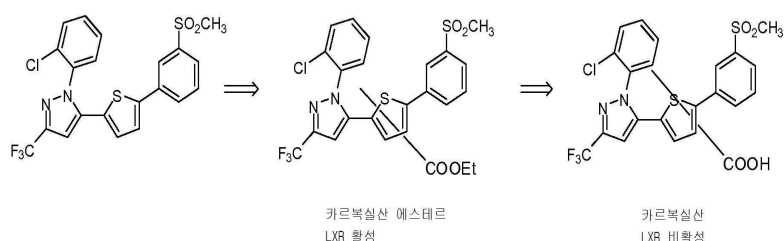


[0459]

[0460]

WO 2007/002559에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 Q). WO 2007/002559에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 Q

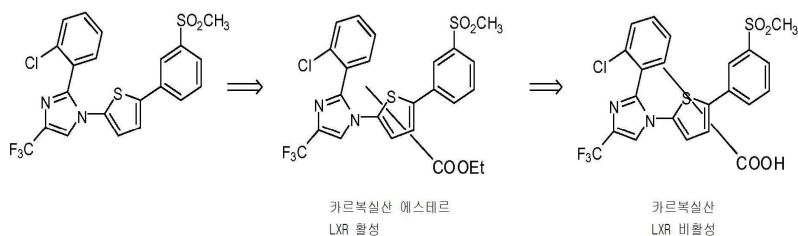


[0461]

[0462]

WO 2007/002563에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 R). WO 2007/002563에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 R

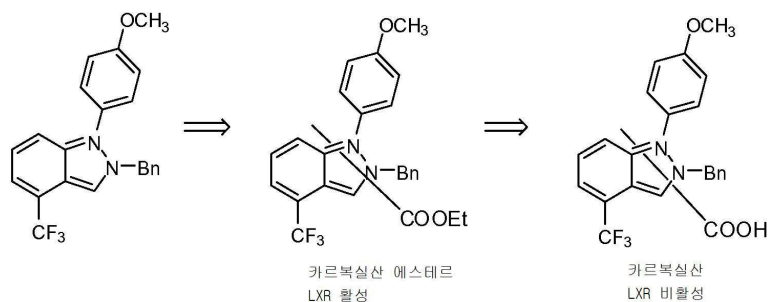


[0463]

[0464]

US 2006/0030612에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 S). US 2006/0030612에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 S



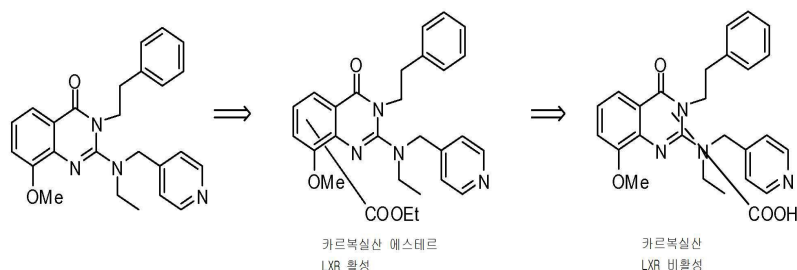
[0465]

[0466]

US 2006/0261319에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 T). US

2006/0261319에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 T

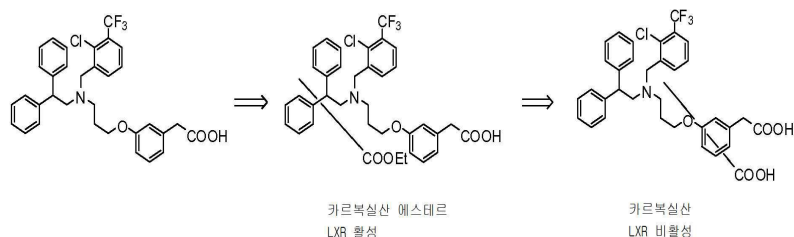


[0467]

[0468]

WO 2002024632에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 U). WO 2002024632에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 U

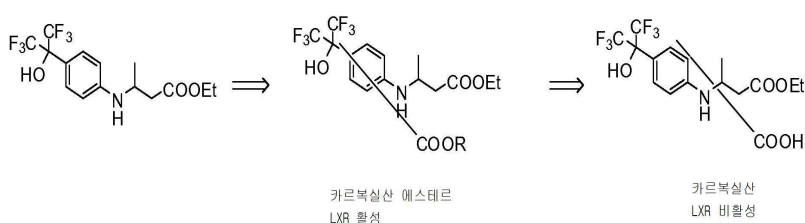


[0469]

[0470]

WO 2003099769에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 V). WO 2003099769에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 V

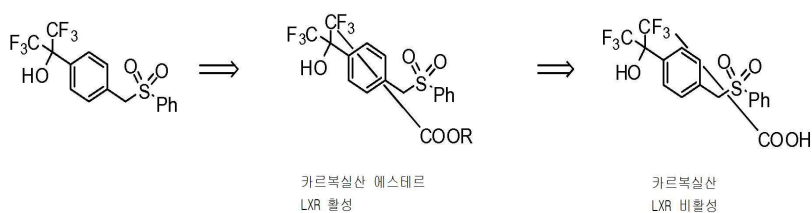


[0471]

[0472]

WO 2003099775에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 W). WO 2003099775에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.

반응식 W

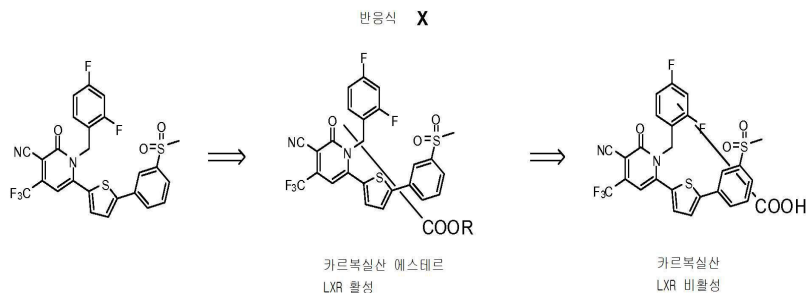


[0473]

[0474]

US 20050080111에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 X). US

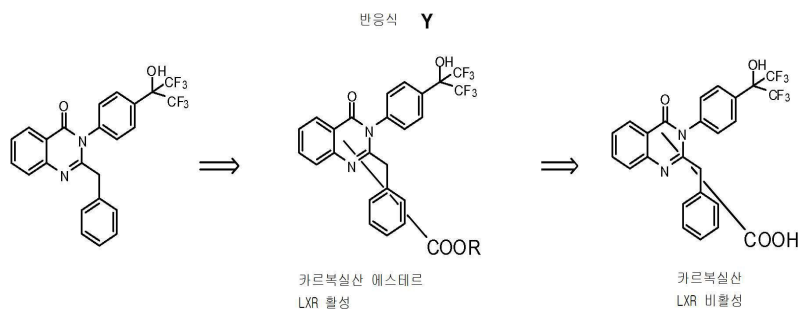
20050080111에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



[0475]

[0476]

WO 2005023782에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 화합물에 부착하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 Y). WO 2005023782에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



[0477]

[0478]

반응식 Z는 국소 투여된 LXR 조절인자의 확인을 위한 다른 절차를 묘사한다. 전신적으로 투여된 LXR 조절인자 화합물의 확인 이후에, LXR 조절인자 분자 내에서 영역이 확인되고, 여기서 카르복실산 에스테르 기능이 LXR 활성을 유지하면서 상기 분자 내에 통합된다. 상응하는 카르복실산 에스테르 가수분해 산물이 이후, 합성되고, 그리고 이들 화합물에 대한 LXR 활성의 상실을 확립하기 위해 다양한 LXR 검정에서 시험된다.



[0479]

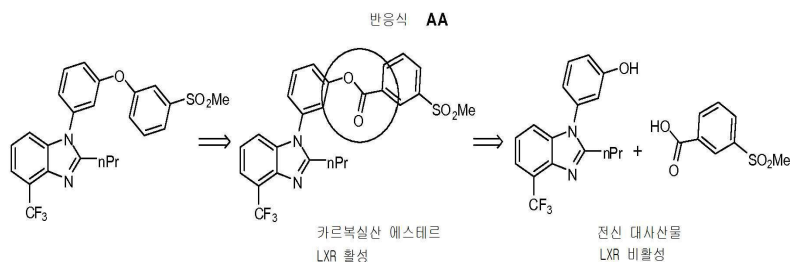
[0480]

[0481]

[0482]

반응식 Z에서 개시된 절차는 다음 실례에 의해 예시되지만, 이에 한정되지 않는다:

WO 2009086138에서 설명된 LXR 조절인자는 카르복실산 에스테르 기능을 분자 내에 통합하기 위해 구조적으로 변형된다. 카르복실산 에스테르는 LXR 활성이고, 반면 상응하는 카르복실산은 LXR 비활성이다 (반응식 AA). WO 2009086138에서 개시된 화합물, 그리고 이들의 합성을 위한 방법은 본원에 참조로서 편입된다.



[0483]

[0484]

본원에서 설명된 일부 구체예에서 상기 개시된 카르복실산 에스테르 중에서 임의의 한 가지의 제약학적 조성물이고, 여기서 카르복실산 에스테르는 국소 투여용으로 조제된다.

[0485]

일부 구체예에서, 치료적 작용제(들) (가령, 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물)은 제약학적 조성물 내에서 제약학적으로 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 구체예에서, 앞서 설명된 임의의 화합물은 본원에서 설명된 임의의 방법 또는 조성물에 적합하다.

[0486]

일정한 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 하나 또는 그 이상의 입체중심을 소유하고, 그리고 각 중심은 R 또는 S 형상에서 독립적으로 존재한다. 본원에서 제공된 화합물은 모든 부분입체이성질성, 거울상이성질성, 그리고 에피머성 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체는 원하는 경우에, 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 칼럼에 의한 입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 획득된다. 일부 구체예에서, 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물은 단일 거울상이성질체로서 이용된다. 일부 구체예에서, 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물은 라세미 혼합물로서 이용된다.

[0487]

본원에서 설명된 방법과 제제는 본원에서 제공된 구조를 갖는 화합물뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 N-산화물 (적절하면), 결정형 (다형체로서 또한 알려져 있음), 또는 제약학적으로 허용되는 염의 용도를 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변체로서 존재할 수 있다. 모든 호변체는 본원에서 제공된 화합물의 범위 내에 포함된다. 특정한 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물 또는 이들의 염은 제약학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 기타 등등으로 용매화된 형태에서 존재한다. 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물 또는 이들의 염은 용매화되지 않은 형태에서 존재한다.

[0488]

일부 구체예에서, 본원에서 설명된 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물 또는 이들의 염은 이들의 용매 첨가 형태 또는 결정 형태, 특히 용매화합물 또는 다형체를 포함한다. 용매화합물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 내포하고, 그리고 제약학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 기타 등등으로 결정화의 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되고, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다.

[0489]

일부 구체예에서, 본원에서 개시된 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물에서 부위는 다양한 물질대사 반응에 감수성이다. 이런 이유로, 물질대사 반응의 위치에서 적절한 치환체의 통합은 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나 또는 제거할 것이다. 특정한 구체예에서, 물질대사 반응에 대한 방향족 고리의 감수성을 줄이거나 또는 제거하는데 적절한 치환체는 단지 실례로서, 할로젠, 중수소 또는 알킬 기이다.

[0490]

일부 구체예에서, 본원에서 개시된 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물은 동위원소적으로-표지화되고, 이들은 하나 또는 그 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고, 본원에서 제공된 다양한 화학식과 구조에서 언급된 것들과 동일하다. 일부 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 수소 원자가 중수소로 대체된다. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물에서 물질대사 부위는 중수소화된다. 일부 구체예에서, 중수소로 치환은 더욱 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 일정한 치료적 이점, 예를 들면, 예로서, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요건을 제공한다.

[0491]

일부 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 예를 들면, 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물은 무정형 형태, 제분된 형태 및 나노미립자 형태를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 형태에서 존재한다. 이에 더하여, 본원에서 설명된 화합물은 다형체로서 또한 알려져 있는 결정형을 포함한다. 다형체는 화합물의 동일한 기본적인 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체는 통상적으로, 상이한 X선 회절 패턴, 용점, 밀도, 경도, 결정 모양, 광학적 성질, 안정성, 그리고 용해도를 갖는다. 다양한

인자, 예를 들면, 재결정화 용매, 결정화의 비율, 그리고 저장 온도가 단일 결정 형태가 우세하도록 유발할 수 있다.

[0492] 제약학적으로 허용되는 염, 다형체 및/또는 용매화합물의 선별검사와 특성화는 열 분석, X선 회절, 분광법, 증기 흡착, 그리고 현미경검사를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기술을 이용하여 달성될 수 있다. 열 분석 방법은 다형성 전이를 포함하지만 이에 한정되지 않는 열화학 분해 또는 열물리 과정을 해소하고, 그리고 이런 방법은 결정다형 사이에 관계를 분석하거나, 중량 감소를 결정하거나, 유리 전이 온도를 찾거나, 또는 부형제 양립성 연구에 이용된다. 이런 방법은 시차 주사 열량측정법 (DSC), 조정된 시차 주사 열량측정법 (MDSC), 열무게 분석 (TGA), 그리고 열무게와 적외선 분석 (TG/IR)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. X선 회절 방법은 단일 결정과 분말 회절계 및 싱크로트론 공급원을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이용된 다양한 분광 기술은 라만, FTIR, UV-VIS, 그리고 NMR (액체와 고체 상태)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다양한 현미경검사 기술은 편광 현미경검사, 에너지 분산성 X선 분석 (EDX)을 동반한 주사 전자 현미경검사 (SEM), EDX (가스 또는 수증기 대기에서)를 동반한 환경적 주사 전자 현미경검사, IR 현미경검사, 그리고 라만 현미경검사를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0493] 명세서 전반에서, 기 및 이들의 치환체는 안정된 모이어티와 화합물을 제공하기 위해 선택될 수 있다.

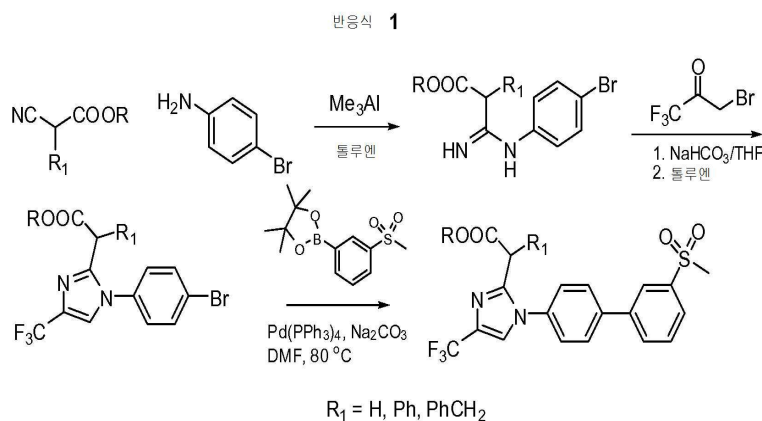
[0494] 화합물의 합성

[0495] 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물의 합성은 화학 문헌에서 설명된 수단을 이용하여, 본원에서 설명된 방법을 이용하여, 또는 이들의 조합에 의해 달성된다. 이에 더하여, 본원에서 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 변할 수 있다.

[0496] 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물의 합성에 이용된 시작 물질과 시약은 합성되거나 또는 상업적인 공급원, 예를 들면, 하지만 제한 없이, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals), 그리고 AcrosOrganics로부터 획득된다.

[0497] 추가 구체예에서, 본원에서 설명된 화합물, 그리고 상이한 치환체를 갖는 다른 관련된 화합물은 본원에서 설명된 기술과 재료뿐만 아니라 당해 분야에서 인정되는, 예를 들면, 예로서, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 그리고 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (이들 모두 이런 개시를 위해 참조로서 편입된다)에서 설명된 것들을 이용하여 합성된다. 본원에서 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 반응으로부터 도출될 수 있고, 그리고 이들 반응은 본원에서 제시된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해, 적절한 시약과 조건의 이용에 의해 변형될 수 있다.

[0498] 본원에서 설명된 화합물의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식은 반응식 1에서 묘사된다.



[0499]

[0500] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 연쇄의 형성

[0501] 본원에서 설명된 화합물은 새로운 기능기 또는 치환체를 형성하기 위해 다양한 친전자체 및/또는 친핵체를 이용하여 변형될 수 있다. "공유 연쇄 및 이들의 전구체의 실례"라는 제목의 표 IA는 공유 연쇄 및 이들 공유 연쇄를 산출하는 전구체 기능기의 선별된 무제한적 실례를 열거한다. 표 IA는 공유 연쇄를 제공하는데 가용한 다양한 친전자체와 친핵체 조합을 향한 보도로서 이용될 수 있다. 전구체 기능기는 친전자성 기 및 친핵성 기로서 도시된다.

[0502] 표 IA: 공유 연쇄 및 이들의 전구체의 실례

공유 연쇄 산물	친전자체	친핵체
카르복스아미드	활성화된 에스테르	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 할로젠화물	아민/아닐린
에스테르	아실 할로젠화물	알코올/페놀
에스테르	아실 니트릴	알코올/페놀
카르복스아미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데히드	아민/아닐린
알킬 아민	알킬 할로젠화물	아민/아닐린
에스테르	알킬 할로젠화물	카르복실산
티오에테르	알킬 할로젠화물	티올
에테르	알킬 할로젠화물	알코올/페놀
티오에테르	알킬 술폰산염	티올
에스테르	무수물	알코올/페놀
카르복스아미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할로젠화물	티올
아릴 아민	아릴 할로젠화물	아민
티오에테르	아지딘	티올
카르복스아미드	카르복실산	아민/아닐린
에스테르	카르복실산	알코올
히드라진	히드라지드	카르복실산
N-아실요소 또는 무수물	카르보다이미드	카르복실산
에스테르	디아조알칸	카르복실산
티오에테르	에폭시드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
요소	이소시아산염	아민/아닐린
우레탄	이소시아산염	알코올/페놀
티오요소	이소티오시아산염	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
알킬 아민	술폰산염 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	술폰산염 에스테르	티올
술폰아미드	술폰닐 할로젠화물	아민/아닐린
술폰산염 에스테르	술폰닐 할로젠화물	페놀/알코올

[0503]

[0504] 보호 기의 이용

[0505] 설명된 반응에서, 반응성 기능기, 예를 들면, 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시 기를 보호하는 것이 필요할 수도 있는데, 여기서 이들은 반응에서 그들의 원치 않는 참여를 방지하기 위해, 최종 산물에서 요망된다. 보호 기는 반응성 모이어티의 일부 또는 전부를 차단하고, 그리고 보호 기가 제거될 때까지 이런 기가 화학 반응에 참여하는 것을 예방하는데 이용된다. 각 보호 기는 상이한 수단에 의해 제거가능하도록 하는 것이 바람직하다. 완전히 이질적인 반응 조건 하에 개열되는 보호 기는 차별적 제거의 요건을 완수한다.

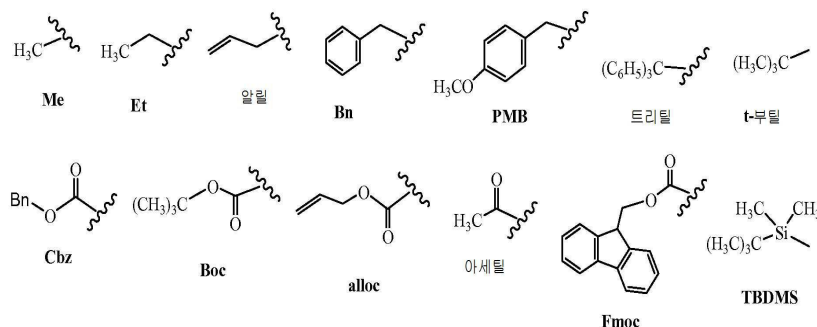
[0506] 보호 기는 산, 염기, 환원 조건 (가령, 예로서, 가수소 분해), 및/또는 산화 조건에 의해 제거될 수 있다. 기, 예를 들면, 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴은 산 불안정하고, 그리고 가수소 분해에 의해 제거가능한 Cbz 기 및 염기 불안정한 Fmoc 기로 보호된 아미노 기의 존재에서 카르복시와 히드록시 반응성 모이어티를 보호하는데 이용될 수 있다. 카르복실산과 히드록시 반응성 모이어티는 산 불안정 기, 예를 들면, t-부틸 카바메이트 또는 산과 염기 안정성이지만 가수분해적으로 제거가능한 카바메이트로 차단된 아민의 존재에서 염기 불안정 기, 예를 들면, 하지만 제한 없이, 메틸, 에틸, 그리고 아세틸로 차단될 수 있다.

[0507] 카르복실산과 히드록시 반응성 모이어티는 또한, 가수분해적으로 제거가능한 보호 기, 예를 들면, 벤질 기로 차단될 수 있고, 반면 산과 수소 결합할 수 있는 아민 기는 염기 불안정 기, 예를 들면, Fmoc로 차단될 수 있다. 카르복실산 반응성 모이어티는 본원에서 예시된 바와 같이 단순한 에스테르 화합물로의 전환에 의해 보호될 수

있는데, 이들은 알킬 에스테르로의 전환을 포함하거나, 또는 이들은 산화로-제거가능한 보호 기, 예를 들면, 2,4-디메톡시벤질로 차단될 수 있고, 반면 공존하는 아미노 기는 플루오르화물 불안정 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.

[0508] 알릴 차단 기는 산-과 염기- 보호 기의 존재에서 유용한데, 그 이유는 전자가 안정되고 그리고, 차후에 금속 또는 pi-산 촉매제에 의해 제거될 수 있기 때문이다. 가령, 알릴-차단된 카르복실산은 산 불안정 t-부틸 카바메이트 또는 염기-불안정 아세트산염 아민 보호 기의 존재에서 Pd⁰-촉매된 반응으로 탈보호될 수 있다. 보호 기의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간물이 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되기만 하면, 기능기는 차단되고 반응할 수 없다. 일단 수지로부터 방출되면, 기능기는 반응에 가용하다.

[0509] 전형적으로 차단 기/보호 기는 다음에서 선택될 수 있다:



[0510]

[0511] 보호 기의 창출 및 이들의 제거에 적용가능한 기술의 상세한 설명에 더하여, 다른 보호 기는 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 그리고 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994에서 설명되고, 이들은 이런 개시를 위해 본원에 참조로서 편입된다).

[0512] 일정한 용어

[0513] 달리 규정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 청구된 요부가 속하는 당해 분야에서 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어에 대한 복수의 정의가 있는 경우에, 본 섹션에 있는 것들이 우선한다. 본원에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 간행물 및 공개된 뉴클레오타이드와 아미노산 서열 (가령, GenBank 또는 다른 데이터베이스에서 가용한 서열)은 참조로서 편입된다. URL 또는 다른 이와 같은 식별자 또는 주소가 참조되는 경우에, 이런 식별자는 변할 수 있고, 그리고 인터넷 상에서 특정 정보는 변할 수 있지만, 동등한 정보가 인터넷을 검색함으로써 발견될 수 있는 것으로 이해된다. 이에 대한 참조는 이런 정보의 가용성과 배포를 증거한다.

[0514] 상기의 일반적 설명과 하기의 상세한 설명은 예시적이고 단지 설명을 위한 것이고 첨부된 임의의 요부를 한정하지 않는 것으로 이해된다. 본 출원에서, 단수의 이용은 달리 특정되지 않으면, 복수를 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 달리 지시되지 않으면, 복수 지시대상을 포함하는 것으로 유의되어야 한다. 본 출원에서, "또는"의 이용은 달리 명시되지 않으면, "및/또는"을 의미한다. 게다가, 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들면, "포함한다", "포함한다" 및 "포함된"의 이용은 제한하지 않는다.

[0515] 본원에서 이용된 섹션 제목은 단지 편재를 목적으로 하고 설명된 요부를 한정하는 것으로 간주되지 않는다.

[0516] 표준 화학 용어의 정의는 Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000)와 B (2001), Plenum Press, New York을 포함하지만 이에 한정되지 않는 참고서에서 발견될 수 있다. 달리 지시되지 않으면, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 전통적인 방법.

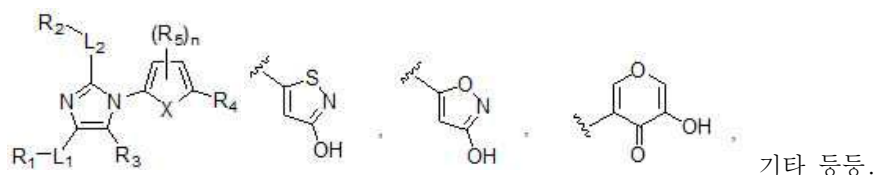
[0517] 특정한 정의가 제공되지 않으면, 본원에서 설명된 분석화학, 합성 유기화학, 그리고 약용과 제약 화학의 실험실 절차와 기술과 관련하여 이용된 명명법은 당해 분야에서 인정되는 것들이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 제약학적 제조물, 제제, 그리고 전달, 그리고 환자의 치료를 위해 표준 기술이 이용될 수 있다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 그리고 조직 배양과 형질전환 (가령, 전기전공, 리포펙션)을 위해 표준 기술이 이용될 수 있다. 반응과 정제 기술은 예로서, 제조업체의 사양의 키트를 이용하여 또는 당분야에서 통상적으로 달성되는 바

와 같이 또는 본원에서 설명된 바와 같이 수행될 수 있다. 전술한 기술과 절차는 일반적으로, 전통적인 방법에 의해, 그리고 본 명세서 전역에서 인용되고 논의되는 다양한 일반적인 참고문헌과 더욱 특수한 참고문헌에서 설명된 바와 같이 수행될 수 있다.

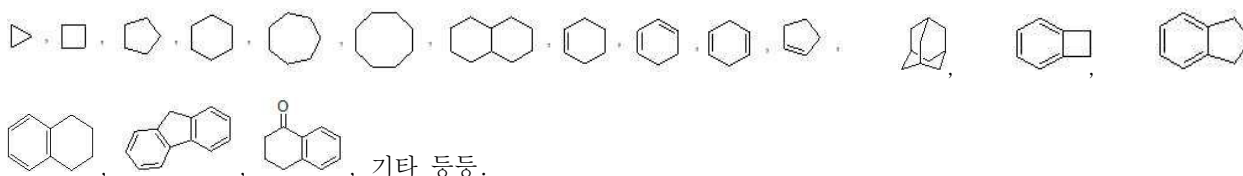
- [0518] 본원에서 설명된 방법과 조성물은 본원에서 설명된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 구조체, 그리고 시약에 한정되지 않고, 따라서 변할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 본원에서 이용된 용어는 단지 특정 구체예를 설명하기 위한 것이고, 그리고 본원에서 설명된 방법, 화합물과 조성물의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0519] 본원에서 이용된 바와 같이, C_1-C_x 는 C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x 를 포함한다. C_1-C_x 는 이것이 지정되는 모이어티를 구성하는 탄소 원자의 숫자를 지칭한다 (임의선택적 치환체 제외).
- [0520] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기는 불포화의 단위를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 알킬 모이어티는 "포화된 알킬" 기일 수 있는데, 이것은 알킬 모이어티가 불포화의 임의의 단위 (즉, 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합)를 내포하지 않는다는 것을 의미한다. 알킬 기는 또한, "불포화된 알킬" 모이어티일 수 있는데, 이것은 상기 모이어티가 불포화의 최소한 하나의 단위를 내포한다는 것을 의미한다. 알킬 모이어티는 포화되거나 또는 불포화되는 지에 상관없이, 분지쇄, 직쇄, 또는 환상일 수 있다. 일부 구체예에서, "알킬"은 분지쇄 또는 직쇄 알킬이다.
- [0521] "알킬" 기는 1 내지 6개 탄소 원자를 가질 수 있다 (본원에서 나타날 때는 언제든지, 수치 범위, 예를 들면, "1 내지 6"은 소정의 범위 내에 각 정수를 지칭한다; 가령, "1 내지 6개 탄소 원자"는 비록 현재의 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생 또한 커버하긴 하지만, 알킬 기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 기타 등등, 최대 6개를 포함하는 탄소 원자로 구성될 수 있다는 것을 의미한다). 본원에서 설명된 화합물의 알킬 기는 " C_1-C_6 알킬" 또는 유사한 지명으로서 지정될 수 있다. 단지 실례로서, " C_1-C_6 알킬"은 알킬 사슬 내에 1 내지 6개 탄소 원자가 있다는 것을 지시한다, 다시 말하면, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, 헥실, 프로펜-3-일 (알릴), 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸로 구성된 군에서 선택된다. 알킬 기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라, 알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 알킬렌 기)일 수 있다.
- [0522] "알콕시"는 "-O-알킬" 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에서 규정된 바와 같다.
- [0523] 용어 "알케닐"은 알킬 기의 두 원자가 방향족 기의 일부가 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 알케닐 기의 무제한적 실례는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 및 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 을 포함한다. 알케닐 모이어티는 분지된, 직쇄, 또는 환상 (이러한 사례에서, 이것은 또한 "시클로알케닐" 기로서 알려져 있다)일 수 있다. 알케닐 기는 2 내지 6개 탄소를 가질 수 있다. 알케닐 기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라, 알케닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 알케닐렌 기)일 수 있다. 일부 구체예에서, "알케닐"은 분지쇄 또는 직쇄 알케닐이다.
- [0524] 용어 "알키닐"은 알킬 기의 두 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 알키닐 기의 무제한적 실례는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ 및 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 을 포함한다. 알키닐 모이어티의 "R" 부분은 분지쇄, 직쇄, 또는 환상일 수 있다. 알키닐 기는 2 내지 6개 탄소를 가질 수 있다. 알키닐 기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라, 알키닐 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 알키닐렌 기)일 수 있다.
- [0525] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.
- [0526] 용어 "알킬아민" 또는 "알킬아미노"는 $-N(알킬)_xH_y$ 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에서 규정된 바와 같고, 그리고 x와 y는 $x=1, y=1$ 및 $x=2, y=0$ 군에서 선택된다. $x=2$ 일 때, 알킬 기는 그들이 부착된 질소와 함께 합쳐져, 환상 고리 시스템을 임의선택적으로 형성할 수 있다. "디알킬아미노"는 $-N(알킬)_2$ 기를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에서 규정된 바와 같다.
- [0527] 용어 "방향족"은 $4n+2 \pi$ 전자를 내포하는 비국소화된 π -전자 시스템을 갖는 평면 고리를 지칭하고, 여기서 n은 정수이다. 방향족 고리는 5, 6, 7, 8, 9 또는 9개 이상의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴 기 (가령, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴 기 (가령, 피리디닐, 퀴놀리닐) 둘 모두를 포함한다.

[0528] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9 또는 9개 이상의 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴 기는 임의선택적으로 치환될 수 있다. 아릴 기의 실례는 페닐, 그리고 나프탈레닐을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 구조에 따라, 아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

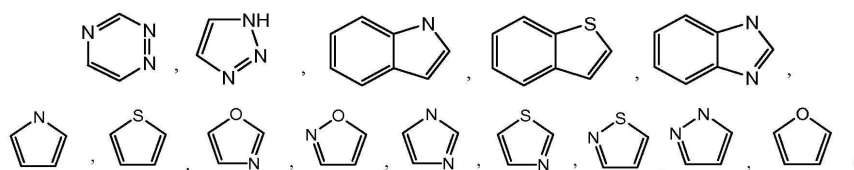
[0529] "카르복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다. 일부 구체예에서, 카르복시 모이어티는 "카르복실산 등배전자"로 대체될 수 있는데, 이것은 카르복실산 모이어티와 유사한 물리적 및/또는 화학적 성질을 전사하는 기능기 또는 모이어티를 지칭한다. 카르복실산 등배전자는 카르복실산 기의 것과 유사한 생물학적 성질을 갖는다. 카르복실산 모이어티를 갖는 화합물은 카르복실산 등배전자와 교환된 카르복실산 모이어티를 가질 수 있고, 그리고 카르복실산-내포 화합물과 비교할 때 유사한 물리적 및/또는 생물학적 성질을 가질 수 있다. 가령, 한 구체예에서, 카르복실산 등배전자는 카르복실산 기와 거의 동일한 정도까지, 생리학적 pH에서 이온화할 것이다. 카르복실산의 등배전자의 실례는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:



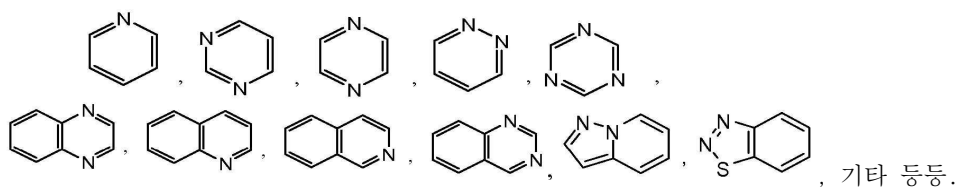
[0530] 용어 "시클로알킬"은 단일환상 또는 다중환상 비방향족 라디칼을 지칭하고, 여기서 고리를 형성하는 각 원자 (즉, 골격 원자)는 탄소 원자이다. 시클로알킬은 포화되거나, 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 시클로알킬은 방향족 고리와 융합될 수 있다 (이러한 사례에서 시클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합된다). 시클로알킬 기는 3 내지 10개 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 시클로알킬 기의 예시적인 실례는 다음의 모이어티를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:



[0532] 용어 "헤테로아릴" 또는 대안으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소와 황에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. N-내포 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 모이어티는 고리의 골격 원자 중에서 최소한 하나가 질소 원자인 방향족 기를 지칭한다. 다중환상 헤테로아릴 기는 융합되거나 또는 비융합될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예시적인 실례는 다음의 모이어티를 포함한다:

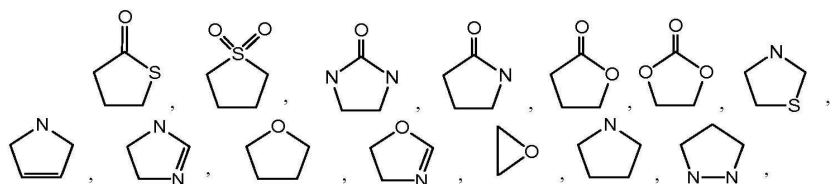


[0533]

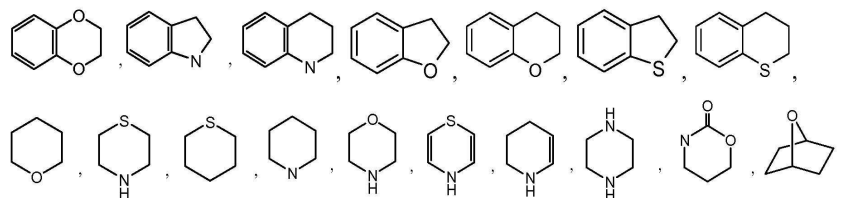


[0534]

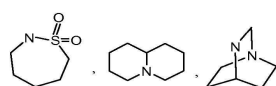
[0535] "헤테로시클로알킬" 기 또는 "헤테로지환" 기는 최소한 하나의 골격 고리 원자가 질소, 산소와 황에서 선택되는 헤테로원자인 시클로알킬 기를 지칭한다. 이들 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 비방향족 헤테로환으로서 또한 지칭되는 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 실례는 다음을 포함한다:



[0536]



[0537]



[0538]

, 기타 등등. 용어 헤테로지환은 또한, 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 언급되지 않으면, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내에 탄소 원자의 숫자를 지칭할 때, 헤테로시클로알킬 내에 탄소 원자의 숫자는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자 (헤테로원자 포함)의 총수와 동일하지 않은 것으로 이해된다 (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자).

[0539]

용어 "할로" 또는 대안으로, "할로젠"은 플루오르, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0540]

용어 "할로알킬"은 하나 또는 그 이상의 할로젠으로 치환되는 알킬 기를 지칭한다. 할로젠은 동일하거나 또는 이들은 상이할 수 있다. 할로알킬의 무제한적 실례는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$, 기타 등등을 포함한다.

[0541]

용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각, 하나 또는 그 이상의 플루오르 원자로 치환되는 알킬과 알콕시 기를 포함한다. 플루오로알킬의 무제한적 실례는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$, 기타 등등을 포함한다. 플루오로알콕시 기의 무제한적 실례는 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$, 기타 등등을 포함한다.

[0542]

용어 "헤테로알킬"은 하나 또는 그 이상의 골격 사슬 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인, 실리콘, 또는 이들의 조합에서 선택되는 알킬 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 기의 임의의 내측 위치에서 배치될 수 있다. 실례는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, 그리고 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. 이에 더하여, 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다, 예를 들면, 실례로서, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. 헤테로원자의 숫자를 배제하고, "헤테로알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0543]

용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자들이 더욱 큰 하부구조의 부분인 것으로 고려될 때, 2개의 원자, 또는 2개의 모이어티 사이에 화학 결합을 지칭한다.

[0544]

용어 "모이어티"는 분자의 특정한 분절 또는 기능기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종, 분자 내에 박혀 있는 또는 분자에 달려 있는 화학적 실체인 것으로 인식된다.

[0545]

본원에서 이용된 바와 같이, 그것만으로 및 숫자 지정 없이 나타나는 치환체 "R"은 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합된), 그리고 헤테로시클로알킬 중에서 선택되는 치환체를 지칭한다.

[0546]

용어 "임의선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 참조된 기가 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $-\text{OH}$, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, $-\text{CN}$, 알킨, C_1-C_6 알킬알킨, 할로, 아실, 아실옥시, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 그리고 단일-

과 이중치환된 아미노 기 (가령, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N(R)}_2$)를 비롯한 아미노, 그리고 이들의 보호된 유도체에서 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 추가 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 실례로서, 임의선택적 치환체는 L^sR^s 일 수 있는데, 여기서 각 L^s 는 결합, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})-$, 또는 $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{알케닐})-$ 에서 독립적으로 선택되고; 그리고 각 R^s 는 H, $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$, $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{시클로알킬})$, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 그리고 C_1-C_6 헤테로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호 기는 상기 Greene and Wuts와 같은 출처에서 발견된다.

[0547] 일부 구체예에서, "임의선택적으로 치환된"은 할로, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 히드록시, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 그리고 디(C_1-C_4 알킬) 아미노에서 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체에 의해 치환된다는 것을 의미한다.

[0548] 본원에서 설명된 방법과 제제는 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 구조를 갖는 화합물뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 결정형 (다형체로서 또한 알려져 있음), 또는 제약학적으로 허용되는 염의 용도를 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변체로서 존재할 수 있다. 모든 호변체는 본원에서 제공된 화합물의 범위 내에 포함된다. 이에 더하여, 본원에서 설명된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 제약학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 기타 등등으로 용매화된 형태에서 존재할 수 있다. 본원에서 제공된 화합물의 용매화된 형태 역시 본원에서 개시된 것으로 고려된다.

[0549] 치료와 예방의 방법

[0550] 한 구체예에서, 세포를 LXR 조절인자와 접촉시킴으로써 세포에서 LXR 활성의 자극을 위한 방법이 본원에서 제공된다. 이런 LXR 조절인자의 실례는 전술된다. LXR 활성을 자극하는데 이용될 수 있는 다른 LXR 조절인자는 본원에서 상세하게 설명된 바와 같이, 이런 화합물에 대해 선별하는 선별검사 검정을 이용하여 확인된다.

[0551] 예방적 방법

[0552] 한 양상에서, LXR 조절인자를 개체에 투여함으로써 개체에서 피부 노화를 예방하기 위한 방법이 본원에서 제공된다. 예방적 LXR 조절인자의 투여는 피부 노화가 예방되거나 또는, 대안으로, 이의 진행이 지체되도록 피부 노화 증상의 현시에 앞서 일어날 수 있다.

[0553] 치료적 방법

[0554] 다른 양상에서, 피부 노화의 치료를 위해 LXR 활성을 조정하는 방법이 본원에서 제공된다. 따라서, 한 예시적인 구체예에서, 세포를, TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn 및/또는 데코린 발현을 유도하고, 및/또는 TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현을 저해하는 LXR 조절인자와 접촉시키는 것을 수반하는 방법이 본원에서 제공된다. 이들 방법은 시험관내에서 (가령, 세포를 LXR 조절인자와 함께 배양함으로써) 또는 대안으로, 생체내에서 (가령, LXR 조절인자를 개체에 투여함으로써) 수행된다. 따라서, 본 발명 방법은 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn 및/또는 데코린 발현의 유도, 및/또는 TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현의 저해로부터 이익을 얻을 피부 노화에 의해 영향을 받은 개체를 치료하는 것에 관계한다.

[0555] LXR 조절인자는 각질세포에서 차별적 유전자의 발현을 유도한다. 인간 각질세포에서, LXR 조절인자는 각질세포 초기 분화 마커 인볼루크린 (IVL)뿐만 아니라 후기 분화 마커 로리크린 (LOR), 필라그린 (FLG) 및 트랜스글루타미나아제 1 (TGM1)를 유도한다. LXR 조절인자는 이들 유전자의 발현을 직접적으로 또는 간접적으로 유도할 수 있다.

[0556] LXR 조절인자는 피부에서 지방산 합성과 지질 운반에 관련된 유전자의 발현을 증가시킨다. LXR 리간드는 지방산 합성에 관련된 유전자, 다시 말하면 SREBF1, SREBF2, FASN 및 SCD, 그리고 콜레스테롤과 인지질 운반에 관련된 유전자, 다시 말하면 APOE, APOD, ABCG1, ABCA1, ABCA12, ABCA2 및 ABCA13의 발현을 유도하였다. LXR 조절인자는 피부에서 LASS4와 SMPD2의 발현을 증가시킨다.

- [0557] **LXR 조절인자의 제약학적 조성물과 투여 방법**
- [0558] LXR 조절인자는 피부 노화를 치료하거나 예방하기 위해 국소 투여에 적합한 생물학적으로 양립성 형태로 개체에 투여된다. "국소 투여에 적합한 생물학적으로 양립성 형태"는 임의의 독성 효과가 조절인자의 치료 효과에 의해 증가되도록 투여되는 LXR 조절인자의 형태인 것으로 의미된다. 용어 "개체"는 면역 반응이 유도될 수 있는 살아 있는 생물체, 예를 들면, 포유동물을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에서 설명된 바와 같은 LXR 조절인자의 투여는 단독으로 또는 제약학적으로 허용되는 담체와 합동으로 LXR 조절인자의 치료 효과량을 포함하는 임의의 약리학 적 형태에서 이루어질 수 있다.
- [0559] 본원에서 설명된 치료적 또는 제약학적 조성물은 예로서, 경구, 정맥내, 피하, 근육내, 또는 경피, 또는 탈채 치료 프로토콜에서 세포에 투여를 비롯한 당분야에서 공지된 임의의 다른 적합한 루트에 의해 투여될 수 있다. 투여는 주사에 의해 급속하게 또는 느린 주입 또는 느린 방출 제제의 투여에 의해 기간에 걸쳐 이루어질 수 있다. 피부 노화를 치료하거나 예방하기 위해, 본원에서 설명된 치료적 또는 제약학적 조성물의 투여가 예로서, 국소 투여에 의해 수행될 수 있다.
- [0560] LXR 조절인자의 국소 투여는 에어로졸, 반고체 제약학적 조성물, 분말, 또는 용액의 형태에서 제공될 수 있다. 용어 "반고체 조성물"은 연고, 크림, 고약, 젤리, 또는 피부에 적용에 적합한 실제적으로 유사한 정도의 다른 제약학적 조성물인 것으로 의미된다. 반고체 조성물의 실례는 Lea와 Febiger (1970)에 의해 공개된 The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanig의 Chapter 17에서 및 Mack Publishing Company에 의해 공개된 Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition (1975)의 Chapter 67에서 제시된다.
- [0561] 진피 또는 피부 패치는 본원에서 설명된 치료적 또는 제약학적 조성물의 경피 전달을 위한 다른 방법이다. 패치는 화합물의 흡수를 증가시키기 위해, 흡수 강화제, 예를 들면, DMSO를 제공할 수 있다. 패치는 피부로 약물 전달의 속도를 제어하는 것들을 포함할 수 있다. 패치는 각각, 저장소 시스템 또는 모놀리식 시스템을 비롯한 다양한 투약 시스템을 제공할 수 있다. 저장소 설계는 예로서, 4개의 층을 가질 수 있다: 피부와 직접적으로 접촉하는 접착성 층, 약물 분자의 확산을 제어하는 제어 막, 약물 분자의 저장소, 그리고 내수성 받침. 이런 설계는 특정된 기간에 걸쳐 균일한 양의 약물을 전달하고, 전달 속도는 상이한 유형의 피부의 포화 한계 이하이어야 한다. 모놀리식 설계는 예로서, 전형적으로 단지 3개의 층을 갖는다: 접착성 층, 화합물을 내포하는 중합체 매트릭스, 그리고 방수 받침. 이러한 설계는 포화량의 약물을 피부에 가져온다. 따라서, 전달이 피부에 의해 제어된다. 패치에서 약물 양이 포화 수준 아래에 줄어들며 따라서, 전달 속도가 하락한다.
- [0562] LXR 조절인자의 치료 효과량은 인자, 예를 들면, 피부 노화 상태, 개체의 연령, 성별과 체중, 그리고 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 LXR 조절인자의 능력에 따라 변할 수 있다. 투약 섭생은 최적 미용, 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 가령, 여러 분할된 용량이 매일 투여될 수 있거나, 또는 용량은 피부 노화의 긴급 사항에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 감소될 수 있다.
- [0563] LXR 조절인자는 또한, 바람직한 제약학적 또는 약력학적 성질을 제공하는 작용제와 연결되거나 또는 접합될 수 있다. 가령, LXR 조절인자는 용해도, 안정성, 반감기의 바람직한 성질, 그리고 다른 제약학적으로 유리한 성질을 획득하기 위해 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜에 안정되게 연결될 수 있다. (가령, Davis et al., Enzyme Eng. 4:169-73 (1978); Burnham N L, Am. J. Hosp. Pharm. 51:210-18 (1994)을 참조한다).
- [0564] LXR 조절인자는 세포의 시토졸 내로 전달을 보조하는 조성물 내에 있을 수 있다. 가령, LXR 조절인자는 조절인자를 세포의 시토졸 내로 전달할 수 있는 담체 모이어티, 예를 들면, 리포솜과 접합될 수 있다. 이런 방법은 당분야에서 널리 공지된다 (가령, Amselem S et al., Chem. Phys. Lipids 64:219-37 (1993)을 참조한다).
- [0565] LXR 조절인자는 제약학적 제조물의 형태에서 이용될 수 있다. 이런 제조물은 약학 분야에서 널리 공지된 방식으로 만들어진 것이다. 한 가지 바람직한 제조는 생리 식염수 용액의 운반제를 활용하지만, 다른 제약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 생리학적 농도의 다른 비독성 염, 5 퍼센트 수성 글루코오스 용액, 무균수 또는 기타 유사한 것 또한 이용될 수 있는 것으로 예기된다. 본원에서 이용된 바와 같이, "제약학적으로 허용되는 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매체, 코팅, 항균제와 항진균제, 등장성과 흡수 지연 작용제, 기타 등등을 포함한다. 제약학적으로 활성 물질에 대한 이런 매체와 작용제의 이용은 당분야에서 널리 공지된다. 임의의 전통적인 매체 또는 작용제가 본 LXR 조절인자와 양립하지 않는 경우가 아닌 한에 있어서, 미용 조성물에서 이의 이용이 예기된다. 보충 활성 화합물 역시, 조성물 내로 통합될 수 있다. 적합한 완충액이 조성물 내에 존재하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 이런 용액은 원하는 경우에, 동결건조되고, 그리고 준비된 주사를 위한 무균수의 첨가에 의

해 재구성에 대해 준비된 무균 앰플에서 저장될 수 있다. 일차 용매는 수성 또는 대안으로 비수성일 수 있다.

[0566] 한 구체예에서, 본원에서 개시된 항-피부 노화 조성물은 레티노산 수용체 (RAR) 리간드를 더욱 포함할 수 있다. 유용한 RAR 리간드는 예로서, 올-트랜스 레티노산 (트레티노인) 및/또는 합성 레티노산 수용체 리간드를 포함한다. 트레티노인은 Atragen®, Avita®, Renova®, Retin-A®, Vesanoid®, 그리고 Vitinoin®과 같은 상표 하에 판매된다. 예시적인 합성 레티노산 수용체 리간드는 타자로텐 (Avage®; 에틸 6-[2-(4,4-디메틸티오크로만-6-일)에티닐]피리딘-3-카르복실레이트) 및 Differin® (아다팔레인; 6-[3-(1-아다만틸)-4-메톡시페닐]-2-나프토산; CD271)을 포함한다.

[0567] 국소 조성물은 항-피부 노화 조성물을 국소 건성, 액체, 크림과 에어로졸 제제에 통상적으로 이용되는 전통적인 제약학적으로 허용되는 희석제와 담체와 합동함으로써 제조될 수 있다. 연고와 크림은 예로서, 적합한 농화제 및/또는 겔화제의 첨가와 함께 수성 또는 유성 기제로 조제될 수 있다. 예시적인 기제는 물이다. 기제의 성격에 따라 이용될 수 있는 농화제는 알루미늄 스테아르산염, 세토스테아릴 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 수소첨가된 라놀린 등을 포함한다. 로션은 수성 기제로 조제될 수 있고, 그리고 일반적으로, 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 또한 포함한다: 안정화제, 유화제, 분산제, 현탁제, 농화제, 착색제, 향기, 기타 등등. 분말은 임의의 적절한 분말 기제, 예를 들면, 활석, 락토오스, 전분 등의 도움으로 형성될 수 있다. 점적제는 수성 기제 또는 비수성 기제로 조제될 수 있고, 그리고 하나 또는 그 이상의 분산제, 현탁제, 가용화제 등을 또한 포함할 수 있다.

[0568] 한 구체예에서, 국소 조성물은 예로서, 폴리아크릴산 또는 폴리아크릴아미드에 근거된 하이드로겔; 예로서 폴리에틸렌글리콜 (PEG)을 담체로서 갖는 연고, 예를 들면, 표준 연고 DAB 8 (50% PEG 300, 50% PEG 1500); 또는 유제, 특히 첨가된 리포솜을 임의선택적으로 갖는 유중수 또는 수중유에 근거된 마이크로유제의 형태를 취한다. 적합한 투과 촉진제 (연행제)는 숄록시드 유도체, 예를 들면, 디메틸숄록시드 (DMSO) 또는 데실메틸숄록시드 (decyl-MSO) 및 트랜스큐톨 (디에틸렌글리콜모노에틸에테르) 또는 시클로헥스트리엔만 아니라 피롤리돈, 예를 들면, 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈-5-카르복실산, 또는 생물분해성 N-(2-히드록시에틸)-2-피롤리돈 및 이의 지방산 에스테르; 요소 유도체, 예를 들면, 도데실요소, 1,3-디도데실요소 및 1,3-디페닐요소; 테르펜, 예를 들면, D-리모넨, 멘톤, α-테르피놀, 카르볼, 리모넨 산화물, 또는 1,8-시네올을 포함한다.

[0569] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 부형제, 예를 들면, 전분, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 그리고 활석, 또는 이들의 혼합물을 또한 내포할 수 있다. 분말 및 스프레이는 부형제, 예를 들면, 락토오스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘, 그리고 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 또한 내포할 수 있다. 나노결정질 항균성 금속의 용액은 에어로졸 약제를 만드는데 일과적으로 이용되는 공지된 수단 중에서 한 가지에 의해 에어로졸 또는 스프레이로 전환될 수 있다. 일반적으로, 이런 방법은 용액의 용기를 통상적으로 비활성 담체 가스로 가압하거나 또는 가압하기 위한 수단을 제공하고, 그리고 가압된 가스를 작은 구멍을 통해 통과시키는 것을 포함한다. 스프레이는 관련적인 추진제, 예를 들면, 클로로플루오로 탄화수소 및 휘발성 치환되지 않은 탄화수소, 예를 들면, 부탄과 프로판을 부가적으로 내포할 수 있다.

[0570] 담체는 제제의 pH, 오스몰농도, 점성, 명료성, 갈라, 무균, 안정성, 용해 속도, 또는 냄새를 변형하거나 또는 유지하기 위한 다른 제약학적으로-허용되는 부형제를 또한 내포할 수 있다. 항-피부 노화 조성물은 또한, 항산화제, 자외선 차단제, 자연 레티노이드 (가령, 레티놀), 그리고 피부 치료 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 첨가제를 더욱 포함할 수 있다.

[0571] 용량 투여는 이용된 투약 제제와 투여 루트의 약동학적 파라미터에 따라 반복될 수 있다.

[0572] 투여의 용이함 및 용량의 균일성을 위해 조성물을 투약 단위 형태로 조제하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 이용된 바와 같은 투약 단위 형태는 치료되는 포유류 개체에 대한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 지칭한다; 각 단위는 필요한 제약학적 담체와 함께, 원하는 치료 효과를 산출하기 위해 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 내포한다. 투약 단위 형태에 대한 사양은 (a) LXR 조절인자의 독특한 특징 및 달성되는 특정 치료 효과, 그리고 (b) 개체에서 감수성의 치료를 위해 이런 활성 화합물을 배합하는 분야에서 내재하는 한계에 의해 지배되고 이들에 직접적으로 의존한다. 특정한 용량은 예로서, 환자의 근사 체중 또는 체표면적 또는 점유되는 신체 공간의 용적에 따라 당업자에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 용량은 또한, 선별된 특정 투여 루트에 따라 계산될 것이다. 치료를 위한 적절한 용량을 결정하는데 필요한 계산의 추가 정밀화는 당업자에 의해 일과적으로 만들어진다. 이런 계산은 표적 세포의 검정 제조물에서 본원에서 개시된 LXR 조절인자 활성에 비추어 당업자에 의해 과도한 실험 없이 만들어질 수 있다. 정확한 용량은 표준 용량 반응 연구와 함께 결정된다. 실질적으로 투여된 조성물의 양은 치료되는 상태 또는 상태들을 포함하는 유관한 상황, 투여되는 조성물의

선택, 개별 환자의 연령, 체중과 반응, 환자의 증상의 심각도, 그리고 선택된 투여 루트에 비추어, 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

[0573] 이런 LXR 조절인자의 독성과 치료 효력은 예로서, LD₅₀ (개체군의 50%에 치명적인 분량) 및 ED₅₀ (개체군의 50%에서 치료적으로 효과적인 분량)을 결정하기 위해, 세포 배양액 또는 실험 동물에서 표준 제약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료적 효과 사이에 용량 비율은 치료 지수이고, 그리고 이것은 비율 LD₅₀/ED₅₀ 으로서 표시될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 LXR 조절인자가 바람직하다. 독성 부작용을 전시하는 LXR 조절인자가 이용될 수 있긴 하지만, 감염되지 않은 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화하고, 따라서 부작용을 감소시키기 위해, 영향을 받은 조직의 부위에 이런 조절인자를 표적화하는 전달 시스템을 설계하도록 주의해야 한다.

[0574] 세포 배양액 검정과 동물 연구로부터 획득된 데이터는 인간에서 이용을 위한 용량의 범위를 공식화하는데 이용될 수 있다. 이런 LXR 조절인자의 용량은 바람직하게는, 독성이 거의 또는 전혀 없이 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 용량은 이용된 약형 및 활용된 투여 루트에 따라, 이러한 범위 내에서 변할 수 있다. 본원에서 설명된 방법에서 이용된 임의의 LXR 조절인자의 경우에, 치료적으로 유효 분량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 결정된 바와 같은 IC₅₀ (즉, 증상의 반극대 저해를 달성하는 LXR 조절인자의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모형에서 공식화될 수 있다. 이런 정보는 인간에서 유용한 용량을 더욱 정확하게 결정하는데 이용될 수 있다. 혈장에서 수준은 예로서, 고성능 액체크로마토그래피에 의해 계량될 수 있다.

[0575] TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn 및/또는 데코린 발현의 유도, 및/또는 TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현의 저해에 대한 LXR 조절인자의 영향을 모니터링하는 것이 임상 시험에서 적용된다. 가령, LXR 조절인자의 유용성은 증가된 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn 및/또는 데코린 발현, 및/또는 줄어든 TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현을 전시하는 개체의 임상 시험에서 모니터링된다. 이런 임상 시험에서, TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 발현이 상이한 피부 노화 표현형의 "관독" 또는 마커로서 이용된다.

[0576] 따라서, 예로서 임상 시험에서 피부 노화에 대한 LXR 조절인자의 효과를 연구하기 위해, 세포는 분리되고, 그리고 RNA가 준비되고 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 발현 수준에 대해 분석된다. 유전자 발현의 수준 (즉, 유전자 발현 패턴)은 예로서, 노던 블롯 분석 또는 RT-PCR에 의해, 생산된 단백질의 양을 계측함으로써, 또는 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 활성의 수준을 계측함으로써 정량되는데, 이들 모두 당업자에게 널리 공지된 방법에 의한다. 이러한 방식으로, 유전자 발현 패턴은 마커로서 역할을 하고, LXR 조절인자에 대한 세포의 생리학적 반응을 지시한다. 따라서, 이러한 반응 상태는 LXR 조절인자로 개체의 치료 이전에, 그리고 치료 동안 다양한 시점에서 결정된다.

[0577] LXR 조절인자로 개체의 치료의 유용성을 모니터링하기 위한 방법 역시 제공되는데, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (i) LXR 조절인자의 투여에 앞서 개체로부터 투여전 표본을 획득하고; (ii) TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 발현 수준을 검출하고; (iii) 개체로부터 하나 또는 그 이상의 투여후 표본을 획득하고; (iv) 투여후 표본에서 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 발현 수준을 검출하고; (v) 투여전 표본에서 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 발현 수준을 투여후 표본 또는 표본들에서 TIMP1, ABCA12, 데코린, TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현과 비교하고; 그리고 (vi) 이에 맞추어 개체에 대한 LXR 조절인자의 투여를 변경함.

[0578] 가령, LXR 조절인자의 증가된 투여는 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn 및/또는 데코린 발현을 검출된 것보다 높은 수준으로 증가시키고, 및/또는 TNF α, MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현을 검출된 것보다 낮은 수준으로 감소시키는데, 다시

말하면, LXR 조절인자의 유용성을 증가시키는데 바람직할 수 있다. 대안으로, LXR 조절인자의 줄어든 투여는 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn 및/또는 데코린 발현을 검출된 것보다 낮은 수준 또는 활성으로 감소시키고, 및/또는 TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현을 검출된 것보다 높은 수준으로 증가시키는데, 다시 말하면, LXR 조절인자의 유용성을 감소시키는데 바람직할 수 있다. 이런 구체예에 따라, TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현은 심지어 관찰가능한 표현형 반응의 부재에서도, LXR 조절인자의 유용성의 지표로서 이용될 수 있다.

[0579] 게다가, 피부 노화의 치료에서, LXR 조절인자를 내포하는 조성물이 외인성으로 투여되고, 그리고 혈청에서, 임의의 원하는 조직 구획에서 및/또는 영향을 받은 조직에서 LXR 조절인자의 일정한 표적 수준을 달성하는 것이 바람직하다. 이런 이유로, 환자에서 또는 환자로부터 획득된 조직 생검 표본을 포함하는 생물학적 표본에서 LXR 조절인자의 수준을 모니터링할 수 있고, 그리고 일부 경우에, 또한 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α , MMP1, MMP3, 및/또는 IL-8 발현의 수준을 모니터링할 수 있는 것이 유리하다. 따라서, 본원에서 설명된 기술을 이용하여 환자로부터 표본에서 LXR 조절인자의 존재를 검출하기 위한 방법 역시 본원에서 제공된다.

[0580] 선별검사 검정

[0581] 한 구체예에서, 본원에서 설명된 사이토킨과 금속단백질분해효소의 발현 수준은 LXR-기초된 기전을 통해 피부 노화를 치료하는 화합물의 설계 및/또는 확인을 용이하게 하는데 이용된다. 따라서 예로서, TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현에 대한 자극 또는 저해 효과를 갖는 조절인자, 다시 말하면, LXR 조절인자를 확인하기 위한 방법 (또한 "선별검사 검정"으로서 본원에서 지칭됨)이 본원에서 제공된다. 이렇게 확인된 화합물은 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 항-피부 노화 화합물로서 이용된다.

[0582] 예시적인 선별검사 검정은 LXR을 발현하는 세포가 시험 화합물과 접촉되고, 그리고 LXR-기초된 기전을 통해 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현을 조정하는 시험 화합물의 능력이 결정되는 세포-기초된 검정이다. TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8 발현을 조정하는 시험 화합물의 능력을 결정하는 것은 예로서, DNA, mRNA, 또는 단백질 수준을 모니터링함으로써, 또는 TIMP1, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, TNF α , MMP1, MMP3 및/또는 IL-8의 활성의 수준을 측정함으로써 달성된다. 세포는 예로서, 포유류 기원, 예를 들면, 인간 기원의 세포이다.

[0583] 상기-설명된 선별검사 검정에 의해 확인된 신규한 조절인자는 본원에서 설명된 바와 같이 치료에 이용된다.

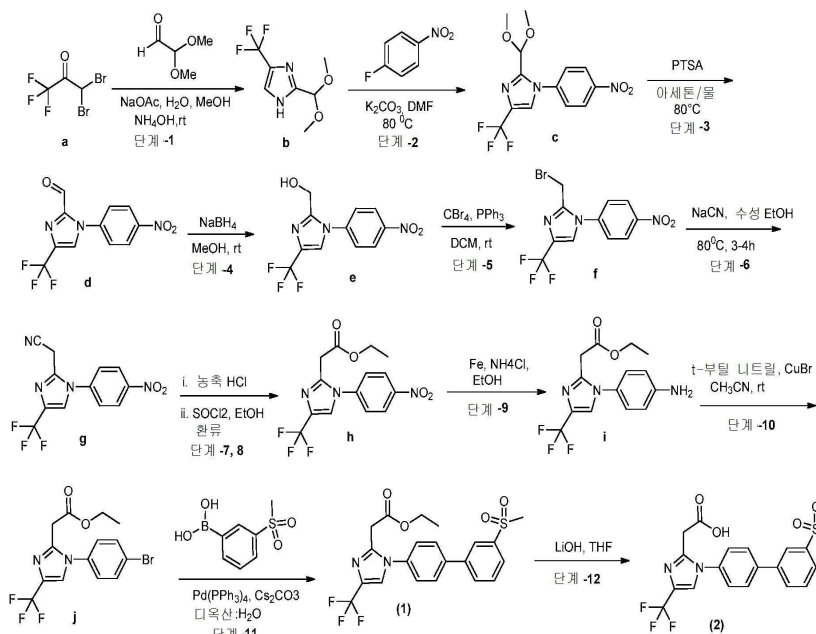
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0584] 실시예

[0585] 다음 실시예는 예시의 목적으로 제공되고, 그리고 본원에서 제공된 청구항의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 이들 실시예에서 및 명세서 전반에서 모든 인용 문헌은 모든 법적 목적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0586] 실시예 1과 2: 에틸 2-(1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산염 (실시예 1) 및 2-(1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산 (실시예 2)의 합성

[0587] 반응식 A



[0588]

[0589] 단계 1: 2-(디메톡시메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (b)

[0590] 반응식 A에 따라서, 물 (50 mL)에서 화합물 **a** (10 g, 37.31 mmol)의 교반된 용액에, 아세트산나트륨 (6.12 g, 74.62 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 100°C 에서 40 분 동안 교반되었다. 이러한 용액에, MeOH (20 mL)와 NH_4OH (10 mL)에서 2,2-디메톡시아세트알데히드 (4.26 g, 41.04 mmol)가 실온에서 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **b** (7 g, 89.7%)가 제공되었다.

[0591] 단계 2: 2-(디메톡시메틸)-1-(4-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (c)

[0592] DMF (70 mL)에서 화합물 **b** (7 g, 33.33 mmol) 및 1-플루오로-4-니트로벤젠 (5.17 g, 36.66 mmol)의 교반된 용액에, K_2CO_3 (9.19 g, 66.66 mmol)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 80°C 에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **c** (7 g, 67.3%)가 제공되었다.

[0593] 단계 3: 1-(4-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-카르발데히드 (d)

[0594] 아세트론: 물 (40 mL: 5 mL) 혼합물에서 화합물 **c** (4 g, 12.08 mmol)의 교반된 용액에, PTSA (1.15 g, 6.04 mmol)가 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 80°C 에서 4 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **d** (3 g, 87.2%)가 제공되었다.

[0595] 단계 4: (1-(4-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일) 메탄올 (e)

[0596] 0°C 에서 MeOH (30 mL)에서 화합물 **d** (3 g, 10.53 mmol)의 교반된 용액에, NaBH_4 (0.8 g, 21.05 mmol)가 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 1 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 화합물 **e** (2.8 g, 미가공)을 유발하고, 이것은 추가 정제 없이 차후 단계에서 이용되었다.

- [0597] 단계 5: 2-(브로모페닐)-1-(4-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸 (f)
- [0598] 0℃에서 DCM (30 mL)에서 화합물 e (2.8 g, 9.76 mmol)의 교반된 용액에, CBr₄ (4.84 g, 14.63 mmol) 및 PPh₃ (3.81 g, 14.63 mmol)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 DCM으로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 f (2.5 g, 75.7%)가 제공되었다.
- [0599] 단계 6: 2-(1-(4-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일) 아세트니트릴 (g)
- [0600] 0℃에서 EtOH: H₂O (20 mL : 2.5 mL)에서 화합물 f (2.5 g, 7.16 mmol)의 교반된 용액에, NaCN (0.526 g, 10.75 mmol)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 80℃에서 4 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 g (2 g, 87%)가 제공되었다.
- [0601] 단계 7 및 8: 에틸 2-(1-(4-니트로페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일) 아세트산염 (h)
- [0602] 화합물 h (2 g, 6.75 mmol) 및 농축된 HCl (5 mL)의 혼합물은 80℃에서 3 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되어 개별 산 (2 g)이 제공되고, 이것은 추가 정제 없이 차후 단계에서 이용되었다.
- [0603] 0℃에서 EtOH (10 mL)에서 상기 산 (2 g, 6.35 mmol)의 교반된 용액에, SOCl₂ (1.51 g, 12.69 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 80℃에서 1 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축되었다. 획득된 잔류물은 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 화합물 h (1.7 g, 81%)를 유발하고, 이것은 추가 정제 없이 차후 단계에서 이용되었다.
- [0604] 단계 9: 에틸 2-(1-(4-아미노페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일) 아세트산염 (i)
- [0605] 에탄올 (5 mL)에서 화합물 h (0.5 g, 1.45 mmol)의 교반된 용액에, 물 (5 mL)에서 용해된 염화암모늄 (0.5 g, 9.25 mmol) 및 철 분말 (0.641 g, 11.66 mmol)이 교반 하에 첨가되었다. 결과의 반응 혼합물은 80℃에서 2 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 여과되고, 그리고 잔류물은 뜨거운 에탄올로 충분히 세척되었다. 여과액은 감소된 압력 하에 농축되었다. 획득된 잔류물은 수성 NaHCO₃ 용액으로 염기화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 화합물 i (0.4 g, 88%)를 유발하고, 이것은 추가 정제 없이 차후 단계에서 이용되었다.
- [0606] 단계 10: 에틸 2-(1-(4-브로모페닐)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일) 아세트산염 (j)
- [0607] 0℃에서 ACN (2 mL)에서 tert-부틸 니트릴 (0.173 g, 1.67 mmol)의 교반된 용액에, 구리 브롬화물 (0.3 g, 1.34 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반되었다. 이러한 용액에, 화합물 i (0.35 g, 1.11 mmol)이 첨가되었고, 그리고 반응 혼합물이 0℃에서 1 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 j (0.2 g, 48%)가 제공되었다.
- [0608] 단계 11: 에틸 2-(1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산염 (실시예 1)
- [0609] 디옥산/ 물 혼합물 (4 mL + 1 mL)에서 화합물 j (0.2 g, 0.531 mmol) 및 (3-(메틸술포닐)페닐)보론산 (0.111 g, 0.55 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.14 g, 1.33 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동안 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.061 g, 0.053 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 80℃에서 3 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완

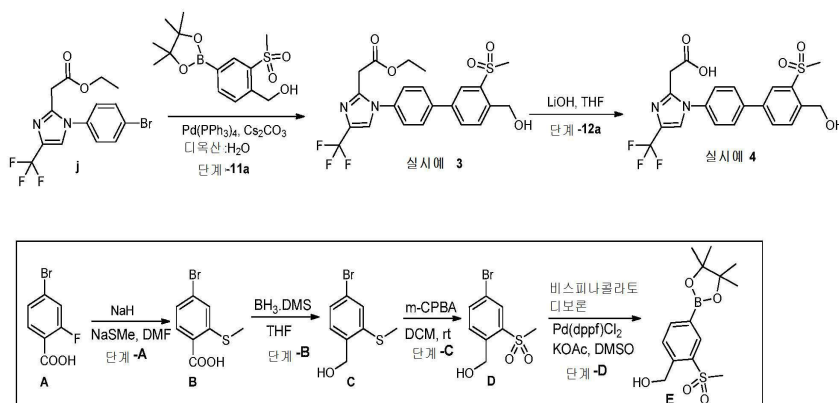
결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 1** (0.15 g, 63%)이 제공되었다. LCMS: 453.10 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.11 % (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 8.687; 방법: YMC TRIART C-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0610] 단계 12: 2-(1-(3'-(메틸술폰닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산 (실시예 2)

[0611] THF (5 mL)에서 **실시예 1** (0.1 g, 0.221 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.01 g, 1 mL H_2O 에서 0.442 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리는 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세토니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 2** (0.06 g, 64%)가 제공되었다. LCMS: 425.10 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.08 % (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 7.000; 방법: YMC ODS-A (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 3H), 7.82 - 7.67 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

[0612] 실시예 3과 4: 에틸 2-(1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술폰닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산염 (실시예 3) 및 2-(1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술폰닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산 (실시예 4)의 합성

[0613] 실시예 3과 4는 아래 반응식에서 도시된 과정에 의해 보로네이트 E를 형성하는 점을 제외하고, 반응식 A에서와 유사한 과정에 의해 만들어졌다:



[0614]

[0615] 4-브로모-2-(메틸티오) 벤조산 (B)의 합성

[0616] 0°C에서 건성 DMF (100 mL)에서 화합물 A (10 g, 45.66 mmol)의 교반된 용액에, NaH (60%, 2.74 g, 68.49 mmol)가 첨가되었고, 그리고 용액이 0°C에서 1 시간 동안 교반되었다. 이러한 용액에, 나트륨 티오메톡시드 (7.04 g, 100.4 mmol)가 0°C에서 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링되었다. 완결 시에 반응 혼합물은 1N HCl로 산성화되었다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되고 감소된 압력 하에 건조되어 표제 화합물 B (11 g, 98%)가 제공되었다.

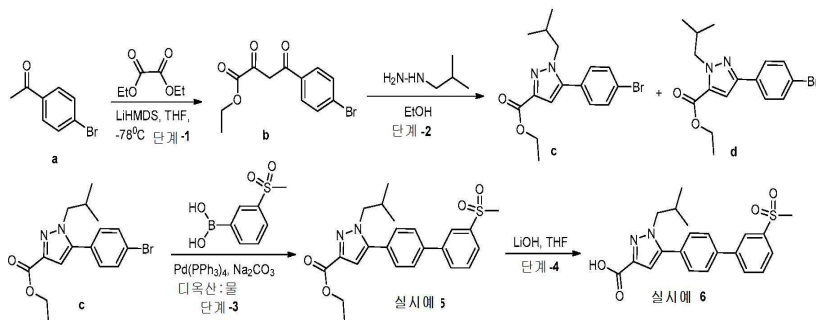
[0617] (4-브로모-2-(메틸티오) 페닐) 메탄올 (C)의 합성

- [0618] 0℃에서 건성 THF (50 mL)에서 화합물 **B** (5 g, 20.24 mmol)의 교반된 용액에, BH₃-DMS (2 M, 20.2 mL, 40.48 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응 혼합물이 80℃에서 6 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 메탄올로 킁치고 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 화합물 **C** (5 g, 미가공)을 유발하고, 이것은 추가 정제 없이 차후 단계에서 이용되었다.
- [0619] (4-브로모-2-(메틸술포닐)페닐)메탄올 (**D**)의 합성
- [0620] 0℃에서 DCM (50 mL)에서 화합물 **C** (5 g, 21.45 mmol)의 교반된 용액에, *m*-CPBA (7.38 g, 42.90 mmol)가 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 수성 포화된 NaHCO₃ 용액으로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **D** (5.6 g, 98%)가 제공되었다.
- [0621] (2-(메틸술포닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (**E**)의 합성
- [0622] DMSO (60 mL)에서 화합물 **D** (6 g, 22.64 mmol) 및 비스 피나콜라토 디보론 (6.9 g, 27.16 mmol)의 교반된 용액에, 칼륨 아세트산염 (5.55 g, 56.60 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 15 분 동안 아르곤으로 일소되었다. 이후 Pd(dppf)Cl₂:DCM (1.84 g, 2.26 mmol)이 첨가되었고, 그리고 아르곤이 15 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 90℃에서 16 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 **E** (4 g, 56.3%)가 제공되었다.
- [0623] 단계 11a: 에틸 2-(1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산염 (실시예 3)
- [0624] 디옥산/ 물 혼합물 (4 mL + 1 mL)에서 실시예 1의 단계 10으로부터 화합물 **j** (0.3 g, 0.797 mmol) 및 (2-(메틸술포닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (0.375 g, 1.19 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.211 g, 1.99 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 10 분 동안 아르곤으로 일소되었다. 이후 Pd(PPh₃)₄ (0.092 g, 0.079 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 80℃에서 12 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 3** (0.02 g, 6%)이 제공되었다. LCMS: 483.25 (M + 1)⁺; HPLC: 97.40% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 7.996; 방법: YMC TRIART C-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세트ونی트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.69 - 7.50 (m, 3H), 5.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 3.32 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
- [0625] 단계 12a: 2-(1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)아세트산 (실시예 4)
- [0626] THF (2 mL)에서 **실시예 3** (0.04 g, 0.082 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.004 g, 0.5 mL H₂O에서 0.165 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리는 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 아세트ونی트릴 및 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 4** (0.015 g, 41%)가 제공되었다. LCMS: 455.25 (M + 1)⁺; HPLC: 94.14% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 6.459; 방법: YMC ODS (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세트니

트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 3H), 7.91 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 3H), 7.72 - 7.51 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.34 (s, 3H).

[0627] 실시예 5와 6: 에틸 1-이소부틸-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산염 (실시예 5) 및 1-이소부틸-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 (실시예 6)의 합성

[0628] 반응식 B



[0629]

[0630] 단계 1: 에틸 4-(4-브로모페닐)-2,4-디옥소부타노에이트 (b)

[0631] 반응식 B에 따라서, -78°C에서 건성 THF (50 mL)에서 1-(4-브로모페닐)에탄논 (5 g, 25.38 mmol)의 교반된 용액에, LiHMDS (1 M, 28 mL, 27.91 mmol)가 첨가되었고, 그리고 용액이 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반되었다. 이러한 용액에, THF (10 mL)에서 디에틸 옥살산염 (4.08 g, 27.91 mmol)이 -78°C에서 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 수성 포화된 NH_4Cl 용액으로 킨칭되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 b (2.5 g, 33.3%)이 제공되었다.

[0632] 단계 2: 에틸 5-(4-브로모페닐)-1-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산염 (c)

[0633] EtOH (20 mL)에서 화합물 b (1 g, 3.35 mmol)의 교반된 용액에, 이소부틸 히드라진 염산염 (0.45 g, 3.69 mmol)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 80°C에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 c (0.7 g, 60%)가 제공되고, 이것은 NOE 실험에 의해 입증되었다.

[0634] 단계 3: 에틸 1-이소부틸-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산염 (실시예 5)

[0635] 디옥산/ 물 혼합물 (8 mL + 2 mL)에서 화합물 c (0.7 g, 2.0 mmol) 및 (3-(메틸술포닐)페닐)보론산 (0.42 g, 2.10 mmol)의 교반된 용액에, Na_2CO_3 (0.530 g, 5.0 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동안 일소되었다. 이후 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.231 g, 0.2 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 80°C에서 6 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 실시예 5 (0.5 g, 59%)가 제공되었다. LCMS: 427.15 ($\text{M} + 1$) $^+$; HPLC: 99.83% (@ 210 nm-400 nm) (Rt: 9.552; 방법: YMC TRIARTC-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.33 (s,

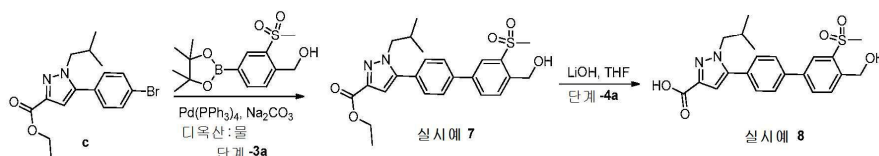
3H), 2.05 (tq, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0636] 단계 4: 1-이소부틸-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-카르복실산 (실시예 6)

[0637] THF (5 mL)에서 실시예 5 (0.5 g, 1.17 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.056 g, 2 mL H₂O에서 2.34 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리가 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 10% MeOH/DCM으로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세토니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 실시예 6 (0.35 g, 75%)이 제공되었다. LCMS: 399.25 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.86% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 7.756; 방법: YMC TRIART C-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (dt, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 10.1, 7.7$ Hz, 3H), 7.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.07 (dp, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[0638] 실시예 7과 8: 에틸 5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산염 (실시예 7) 및 5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (실시예 8)의 합성

[0639] 실시예 7과 8은 아래 반응식에서 도시된 보로네이트를 이용하는 점을 제외하고, 반응식 B와 유사한 과정에 의해 만들어졌다.



[0640]

[0641] 단계 3a: 에틸 5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산염 (실시예 7)

[0642] 디옥산/ 물 혼합물 (10 mL + 4 mL)에서 실시예 5의 단계 2로부터 화합물 c (1 g, 2.85 mmol) 및 (2-(메틸술포닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올(1.3 g, 4.28 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.76 g, 7.14 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동안 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.33 g, 0.285 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 80°C에서 16 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 실시예 7 (1 g, 77%)이 제공되었다. LCMS: 457.35 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.29% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 8.802; 방법: YMC TRIART C-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 - 8.08 (m, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 3H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.06 (dp, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

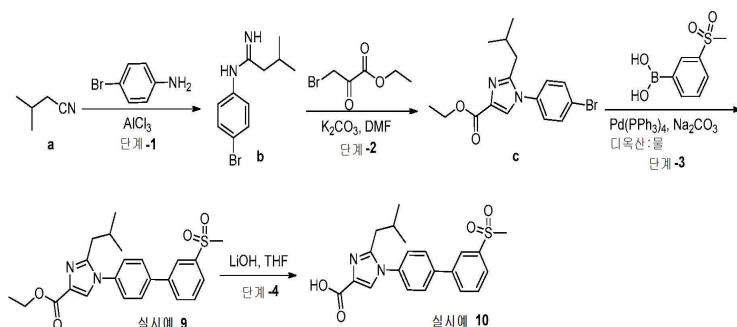
[0643] 단계 4a: 5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1-이소부틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (실시예 8)

[0644] THF (3 mL)에서 실시예 7 (0.3 g, 0.657 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.031 g, 1 mL H₂O에서 1.32 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리가 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되

었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 10% MeOH/DCM으로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세토니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 8** (0.25 g, 89%)이 제공되었다. LCMS: 429.30 (M + 1)⁺; HPLC: 98.89% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 6.968; 방법: YMC TRIART C-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 2H), 7.91 - 7.87 (m, 3H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.07 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0645] **실시예 9와 10. 에틸 2-이소부틸-1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-4-카르복실산염 (실시예 9) 및 2-이소부틸-1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-4-카르복실산 (실시예 10)의 합성**

[0646] **반응식 C**



[0647]

[0648] **단계 1: N-(4-브로모페닐)-3-메틸부타니미다미드 (b)**

[0649] 0℃에서 4-브로모아닐린 (2.27 g, 13.25 mmol) 및 3-메틸부탄니트릴 (1 g, 12.05 mmol)의 혼합물에, AlCl₃ (1.76 g, 13.25 mmol)이 부분 방식으로 첨가되었다. 결과의 반응 혼합물은 90℃에서 2 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 얼음같이 차가운 물로 쿨링되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **b** (1.5 g, 49%)가 제공되었다.

[0650] **단계 2: 에틸 1-(4-브로모페닐)-2-이소부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산염 (c)**

[0651] DMF(5 mL)에서 화합물 **b** (0.5 g, 1.96 mmol)의 교반된 용액에, 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트 (0.57 g, 2.94 mmol) 및 탄산칼륨 (0.67g, 4.9)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 90℃에서 16 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 얼음같이 차가운 물로 쿨링되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **c** (0.3 g, 44%)가 제공되었다.

[0652] **단계 3: 에틸 2-이소부틸-1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-4-카르복실산염 (실시예 9)**

[0653] 디옥산/물 혼합물 (8 mL + 2 mL)에서 화합물 **c** (0.3 g, 0.854 mmol) 및 (3-(메틸술포닐) 페닐) 보론산 (0.188 g, 0.940 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.22 g, 2.13 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동안 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.098 g, 0.0854 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 100℃에서 3 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어

원하는 화합물 **실시예 9** (0.26 g, 72.2%)가 제공되었다. LCMS: 427.25 (M + 1)⁺; HPLC: 99.92% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 7.376; 방법: YMC ODS-A (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분

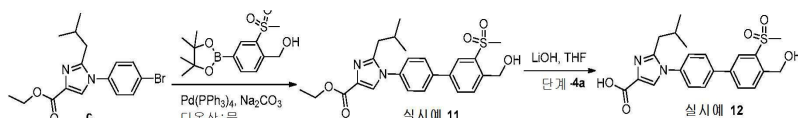
동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 4H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 용매 피크에서 합병된 3H.

[0654] 단계 4: 2-이소부틸-1-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-4-카르복실산 (실시예 10)

[0655] THF (1 mL)에서 실시예 9 (0.06 g, 0.141 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.007 g, 0.5 mL H₂O에서 0.281 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리가 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세토니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 실시예 10 (0.035 g, 64%)이 제공되었다. LCMS: 399.00 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.24% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 6.746; 방법: YMC TRIART C-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 5% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 5% B. 15.0 분까지 유지); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 - 8.23 (m, 2H), 8.14 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 3H), 7.85 - 7.71 (m, 3H), 2.69 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 용매 피크에서 합병된 3H.

[0656] 실시예 11과 12. 에틸 1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-이소부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산염 (실시예 11) 및 1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-이소부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 (실시예 12)의 합성

[0657] 실시예 11과 12는 아래 반응식에서 도시된 보로네이트를 이용하는 점을 제외하고, 반응식 C와 유사한 과정에 의해 만들어졌다.



[0658]

[0659] 단계 3a: 에틸 1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-이소부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산염 (실시예 11)

[0660] 디옥산/ 물 혼합물 (4 mL + 1mL)에서 실시예 9의 단계 2로부터 화합물 c (0.37 g, 1.05 mmol) 및 (2-(메틸술포닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 (0.496 g, 1.58 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.28 g, 2.64 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동안 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.121 g, 0.105 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 100°C에서 16 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 실시예 11 (0.13 g, 27.1%)이 제공되었다. LCMS: 457.30 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.07% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 6.833; 방법: YMC ODS-A (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

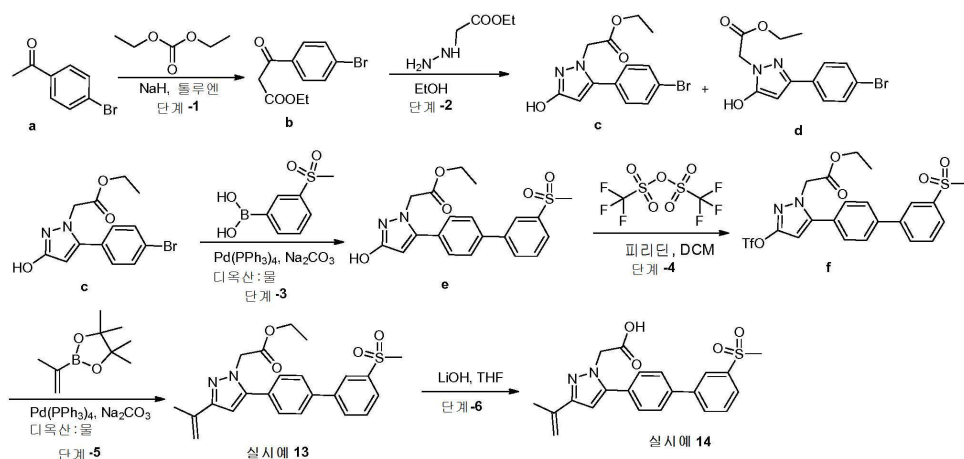
[0661] 단계 4a: 1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-이소부틸-1H-이미다졸-4-카르복실산 (실시예 12)

[0662] THF (2 mL)에서 실시예 11 (0.13 g, 0.285 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.013 g, 0.5 mL H₂O에서 0.570

mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리가 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세토니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 12** (0.02 g, 17%)가 제공되었다. LCMS: 429.25 (M + 1)⁺; HPLC: 95.41% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 6.267; 방법: YMC Triart Basic (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 4H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0663] **실시예 13과 14. 에틸 2-(5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (실시예 13) 및 2-(5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산 (실시예 14)의 합성**

[0664] **합성 반응식 D**



[0665] **단계 1: 에틸 3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 (b)**

[0667] 0℃에서 톨루엔 (100 mL)에서 NaH (60%, 4.2 g, 105.5 mmol)의 교반된 용액에, 디에틸 탄산염 (8.9 g, 75.37 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 실온에서 2 시간 동안 교반되었다. 이러한 용액에, 화합물 **a** (10 g, 50.25 mmol)가 110℃에서 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 110℃에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 1N HCl로 희석되고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **b** (5 g, 37%)가 제공되었다.

[0668] **단계 2: 에틸 2-(5-(4-브로모페닐)-3-히드록시-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (c)**

[0669] EtOH (30 mL)에서 화합물 **b** (2.5 g, 9.26 mmol)의 교반된 용액에, 에틸 2-히드라지노아세트산염 염산염 (1.71 g, 11.11 mmol) 및 아세트산 (0.5 mL, 9.26 mmol)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 80℃에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 NOE에 의해 확인된 화합물 **c** (1 g, 33%)가 제공되었다.

[0670] **단계 3: 에틸 2-(3-히드록시-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (e)**

[0671] 디옥산/물 혼합물 (8 mL + 2 mL)에서 화합물 **c** (1 g, 3.08 mmol) 및 (3-(메틸술포닐) 페닐) 보론산 (0.648 g, 3.24 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.817 g, 7.71 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동

안 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.356 g, 0.308 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 80℃에서 3 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 **e** (0.3 g, 25%)가 제공되었다.

[0672] 단계 4: 에틸 2-(5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (**f**)

[0673] 0℃에서 DCM (5 mL)에서 화합물 **e** (0.3 g, 0.75 mmol)의 교반된 용액에, 피리딘 (0.118 g, 1.50 mmol) 및 트리플루오로메탄술포산 무수물 (0.254 g, 0.9 mmol)이 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 DCM으로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **f** (0.2 g, 50.1%)가 제공되었다.

[0674] 단계 5: 에틸 2-(5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (실시예 13)

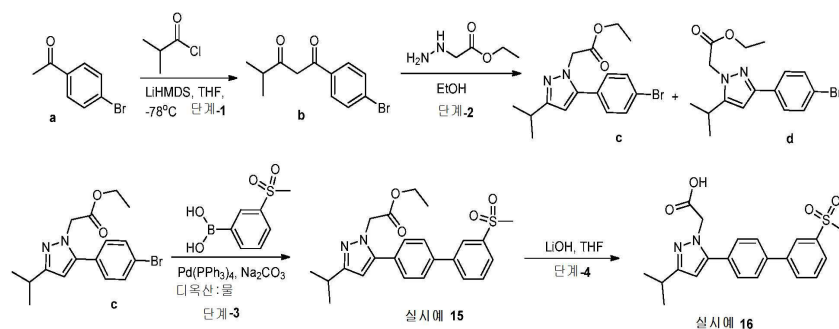
[0675] 디옥산/ 물 혼합물 (4 mL + 1 mL)에서 화합물 **f** (0.2 g, 0.375 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (0.066 g, 0.394 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.099 g, 0.939 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 10 분 동안 아르곤으로 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.043 g, 0.0375 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 80℃에서 3 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 13** (0.02 g, 13%)이 제공되었다. LCMS: 425.20 (M + 1)⁺; HPLC: 99.56% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 8.998; 방법: YMC ODS-A (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세트니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구매: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B, 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 3H), 7.88 - 7.71 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.39 - 5.33 (m, 1H), 5.15 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 용매 피크에서 합병된 3H.

[0676] 단계 6: 2-(5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산 (실시예 14)

[0677] THF (1 mL)에서 **실시예 13** (0.05 g, 0.117 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.006 g, 0.5 mL H₂O에서 0.235 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리가 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세트니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 14** (0.03 g, 65.2%)가 제공되었다. LCMS: 397.15 (M + 1)⁺; HPLC: 99.41% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 7.518; 방법: YMC ODS-A (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세트니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구매: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B, 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 12.3, 7.7 Hz, 3H), 7.87 - 7.71 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0678] 실시예 15와 16. 에틸 2-(3-이소프로필-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (실시예 15) 및 2-(3-이소프로필-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산 (실시예 16)의 합성

반응식 E

단계 1: 1-(4-브로모페닐)-4-메틸펜탄-1,3-디온 (**b**)

-78°C에서 건성 THF (20 mL)에서 1-(4-브로모페닐)에타논 (2 g, 10.05 mmol)의 교반된 용액에, LiHMDS (1 M, 15 mL, 15.07 mmol)가 첨가되었고, 그리고 용액이 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반되었다. 이러한 용액에, THF (10 mL)에서 이소부티릴 염화물 (1.53 g, 15.07 mmol)이 -78°C에서 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 수성 포화된 NH₄Cl 용액으로 킨칭되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 화합물 **b** (2 g, 68%)가 제공되었다.

단계 2: 에틸 2-(5-(4-브로모페닐)-3-이소프로필-1H-피라졸-1-일) 아세트산염 (**c**)

EtOH (20 mL)에서 화합물 **b** (2 g, 7.46 mmol)의 교반된 용액에, 에틸 2-히드라지노아세테이트 (1.26 g, 8.21 mmol)가 첨가되었고, 그리고 결과의 반응 혼합물이 80°C에서 3 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 무수성 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되어 미가공 화합물을 유발하고, 이것은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 NOE에 의해 확증된 화합물 **c** (0.7 g, 27%)가 제공되었다.

단계 3: 에틸 2-(3-이소프로필-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염 (실시예 15)

디옥산/ 물 혼합물 (8 mL + 2 mL)에서 화합물 **c** (0.7 g, 1.99 mmol) 및 (3-(메틸술포닐)페닐)보론산 (0.439 g, 2.19 mmol)의 교반된 용액에, Na₂CO₃ (0.422 g, 3.98 mmol)이 첨가되었고, 그리고 용액이 아르곤으로 10 분 동안 일소되었다. 이후 Pd (PPh₃)₄ (0.23 g, 0.199 mmol)가 첨가되었고, 그리고 아르곤이 10 분 동안 다시 한 번 일소되었다. 반응물 덩어리는 100°C에서 3 시간 동안 가열되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na₂SO₄ 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 15** (0.7 g, 83.3%)가 제공되었다. LCMS: 427.25 (M + 1)⁺; HPLC: 98.97% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 9.396; 방법: YMC TRIARTC-18 (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/03, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μL, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 20.9, 7.9 Hz, 3H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.27 - 1.09 (m, 9H).

단계 4: 2-(3-이소프로필-5-(3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산 (실시예 16)

THF (1 mL)에서 **실시예 15** (0.1 g, 0.234 mmol)의 교반된 용액에, LiOH (0.011 g, 1 mL H₂O에서 0.468 mmol)가 첨가되었고, 그리고 반응물 덩어리가 실온에서 12 시간 동안 교반되었다. 반응의 진행은 TLC에 의해 모니터링되었다. 완결 시에, 반응 혼합물은 감소된 압력 하에 농축 건조되었다. 획득된 잔류물은 pH = 2까지 1N HCl로 산

성화되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합동된 유기 층은 Na_2SO_4 위에서 건조되고 감소된 압력 하에 농축되었다. 미가공 화합물은 아세토니트릴과 디에틸 에테르 세척에 의해 정제되어 원하는 화합물 **실시예 16** (0.076 g, 82%)이 제공되었다. LCMS: 399.15 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.51% (@ 210 nm-400 nm) (Rt; 7.463; 방법: YMC ODS-A (150 mm x 4.6 mm x 3 μ); ID:E-AC-2/13/COL/01, 이동상: A; 물에서 0.05% TFA /B: 아세토니트릴에서 0.05%TFA 주입 부피: 10 μ L, 칼럼 온도: 주위; 유속: 1.0 mL/분; 구배: 8 분 동안 15% B 내지 95% B, 9.5 분까지 유지, 13.0 분 동안 15% B. 15.0 분까지 유지); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.22 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 3H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.91 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.24 (dd, J = 6.8, 1.1 Hz, 6H), 용매 피크에서 합병된 3H.

[0689] **실시예 17. 추가 실시예**

[0690] 추가 실시예 화합물은 설명된 반응식의 변형된 이형을 이용하여 아래 표에서 보여지는 바와 같이, 그리고 관련된 화합물에 대해 설명된 절차와 시약으로부터 제조될 수 있다.

실시예	명칭	구조	합성 반응식
17A	에틸 2-(4-이소프로필-1-(3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-2-일)아세트산염		A
17B	2-(4-이소프로필-1-(3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-2-일)아세트산		A
17C	2-(4-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-이미다졸-2-일)아세트산		C
17D	에틸 2-(1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)아세트산염		A
17E	2-(1-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)아세트산		A
17F	에틸 2-(3-(2-히드록시프로판-2-일)-5-(3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염		B
17G	에틸 2-(5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염		B
17H	에틸 2-(5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술폰)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산염		D

[0691]

17I	2-(5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'-비페닐]-4- 일)-3-(프로프-1-엔-2- 일)-1H-피라졸-1-일)아세 트산		D
17J	에틸 2-(5-(4'-(메틸술포닐)-3'-(메틸술포닐)-[1,1'- 비페닐]-4-일)-3-이소프로 필-1H-피라졸-1-일)아세트 산염		E
17K	2-(5-(4'-(히드록시메틸)-3'-(메틸술포 닐)-[1,1'-비페닐]-4- 일)-3-이소프로필-1H-피라 졸-1-일)아세트산		E
17L	에틸 2-(4-(2-히드록시프로 판-2-일)-1-(3'-(메틸술포 닐)-[1,1'-비페닐]-4- 일)-1H-이미다졸-2-일)아 세트산염		C

[0692]

[0693]

실시예 A1: RNA 추출

[0694]

QIAzol® 용해 시약 (QIAGEN 카탈로그 번호 79306)을 세포에 첨가한다. 세포를 긁어내고 Falcon 폴리프로필렌 튜브 내로 배치한다. 실온에서 5 분 동안 그대로 둔다. 1 ml의 세포를 마이크로퓨즈 튜브에 첨가한다. 200 μ l의 클로로포름을 첨가하고, 와동하고, 5 분 동안 그대로 둔다. 4°C에서 15 분 동안 14,000 RPM에서 원심분리한다. 동등한 부피의 70% ETOH (DEPC 물로 희석됨)를 첨가한다. RNeasy® Mini 키트 (QIAGEN 카탈로그 번호 74106)로부터 RNeasy® 칼럼에 600 μ l를 첨가하고, 실온에서 1 분 동안 14,000 RPM에서 원심분리하고, 관류를 폐기한다. 나머지 표본을 칼럼에 첨가하고, 원심분리하고, 관류를 폐기한다. RNeasy® Mini 키트로부터 350 μ l의 RW1 완충액을 칼럼에 첨가하고, 실온에서 1 분 동안 원심분리하고, 관류를 폐기한다. DNA분해효소 I 원액을 만듦으로써 RNA분해효소-없는 DNA분해효소 세트를 갖는 DNA분해효소 칼럼 (QIAGEN 카탈로그 번호 79254), 550 μ l의 물을 DNA분해효소에 첨가하고, 10 μ l의 DNA분해효소를 각 표본에 대한 70 μ l의 완충액 RDD에 첨가하고, 혼합하고, 80 μ l를 칼럼에 첨가하고, 15 분 동안 그대로 둔다. 350 μ l의 RW1 완충액을 칼럼에 첨가하고, 1 분 동안 원심분리하고, 관류를 폐기한다. 500 μ l RPE 완충액을 칼럼에 첨가하고, 1 분 동안 원심분리하고, 관류를 폐기한다. 500 μ l RPE 완충액을 칼럼에 첨가하고, 1 분 동안 원심분리하고, 관류를 폐기한다. 칼럼을 깨끗한 2.0 ml 마이크로퓨즈 튜브 내로 집어넣고, 2 분 동안 원심분리한다. 칼럼을 마이크로퓨즈 튜브 내로 집어넣고, 50 μ l의 물을 첨가하고, 칼럼을 2 분 동안 그대로 두고, 1 분 동안 원심분리한다.

[0695]

정량적 PCR

[0696]

TaqMan 기술이 각질세포 및 섬유모세포에서 MMP, TNF α , TIMP, IL-8, ASAH1, SPTLC1, SMPD1, LASS2, TXNRD1, GPX3, GSR, CAT, ApoE, ABCA1, ABCA2, ABCA12, ABCA13, ABCG1, α Syn, 데코린, 그리고 LXR α/β 유전자 발현의 평가를 위한 정량적 PCR에 이용된다.

[0697]

TaqMan 역전사효소 시약 (Applied Biosystems 카탈로그 번호 N808-0234)의 이용을 위한 조건: 10x RT 완충액: 10 μ l, MgCl₂ 용액: 22 μ l, DNTP 믹스: 20 μ l, 무작위 헥사머: 5 μ l, Multi Scribe RT: 2.5 μ l, RNA분해효소 저해제: 2.5 μ l, 2 μ g RNA. 유전자증폭기: 25°C.-10 분, 48°C.-30 분, 95°C.-5 분.

[0698]

QuantiTect 다중 PCR 키트 (QIAGEN 카탈로그 번호 204543)으로 TaqMan 셋업: 2x 마스터 믹스: 25 μ l; 단일 튜브 검정: 2.5 μ l; Applied Biosystems 프라이머 프로브 세트 (부품 번호 4308329) - 18S 전방 프라이머: 0.25 μ l, 18S 후방 프라이머: 0.25 μ l, 18S 프로브: 0.25 μ l; 50 μ l까지 물; 5 μ l cDNA. 유전자증폭기: 50°C.-2 분, 95°C.-10 분, 95°C.-15 초, 60°C.-1 분.

[0699]

실시예 A2: LXR 수용체의 발현의 유도

[0700]

Clonetics® 정상 인간 표피 각질세포 (NHEKs)는 Cambrex Bio Science, Inc로부터 획득된다. 증식하는 T-25 (C2503TA25) 혼주, 신생아 각질세포는 Clonetics® KGM-2 혈청-없는 배지 (CC-3107)에서 확대되고, 그리고 권장된 Clonetics® ReagentPack™ (CC-5034)을 이용하여 필요에 따라 계대배양된다. 배지 내에 광-민감성 성분은

로 인해, 모든 조작은 낮은 광에서 행해진다.

[0701] 실험을 위해, 1.6 백만 NHEK 세포가 100 mm 접시 상에 성장 배지에서 도말되고, 그리고 ~75% 합류점까지 성장하도록 허용된다. 처리 당일, 이들 접시는 히드로코르티손이 없는 KGM-2로 1회 행굼되고; 이후, 운반제 (0.1% DMSO) 또는 본원에서 설명된 1 μ M 또는 LXR 효현제가 히드로코르티손-결핍된 KGM-2에서 6 시간 동안 첨가된다. 6 시간 후에, 처리 배지는 일시적으로 제거되고, 접시는 Dulbecco의 인산염 완충된 식염수로 세척되고, 그리고 이후, 처리물의 절반이 Stratagene UV Stratalinker® 2400을 이용하여 8 J/m² 자외선에 노출된다. 처리물은 대체되고, 그리고 18 시간후, TRIzol®D 시약 (Invitrogen)을 이용하여 RNA 처리를 위한 표본이 수확된다.

[0702] RNA는 앞서 설명된 바와 같이 추출된다. NHEK의 UV 방사선조사는 LXR α 의 발현을 약간 감소시켰다. LXR 조절인자 (1 μ M)로 각질세포의 처리는 UV-노출되지 않은 각질세포 및 UV-노출된 각질세포 둘 모두에서 LXR α 의 발현을 유도한다. NHEK의 UV 처리는 LXR β 발현을 하향조절하고, 그리고 LXR β 발현의 이러한 UV-매개된 저해는 LXR 조절인자로 처리에 의해 역전된다. 이런 이유로, LXR 조절인자에 의한 UV-노출된 각질세포에서 양쪽 LXR 수용체의 발현의 유도는 LXR 조절인자의 효력을 지시한다. 게다가, LXR 조절인자는 UV-노출된 각질세포/피부가 이의 효과에 더욱 반응성이 되도록 하는데 도움을 줄 수 있다.

[0703] Gal4 LXR β 동시형질감염 검정

[0704] HEK 293 세포의 일시적인 형질감염을 위해, 6 x 10³ 세포가 96-웰 접시 내로 도말된다. 각 웰은 Eugene 6 시약 (Roche; Indianapolis, IN)을 이용하여, 25 ng 5 x UAS-루시페라아제 리포터 (pG5luc) 및 25 ng의 pM 인간 LXR β (AA 153-461) LBD 플라스미드로 형질감염된다. 키메라 단백질은 Gal4-반응성 루시페라아제 리포터 플라스미드를 화합물 (0.01 - 10 μ M)에 농도-반응성 방식으로 교차활성화시키는 능력에 대해 사정된다. 각 분량 농도에 서 루시페라아제 활성은 표준 기질 시약 (BD Biosciences; San Diego, CA)을 이용하여 삼중으로 측정된다. 데이터는 상대적 라이트 단위로서 표현되고 하기 표 1에서 도시된다.

표 1

[0705] LXR β Gal 융합 검정에서 LXR 조절인자에 대한 EC₅₀ 값

실시예	LXR β Gal (EC ₅₀) μ M
1	B
2	C
3	A
4	C
5	A
6	C
7	B
8	C
9	B
10	C
11	B
12	C
13	A
14	C
15	B
16	C

[0706] A: EC₅₀ < 1 μ M; B: EC₅₀ 1-10 μ M; C: EC₅₀ >10 μ M

[0707] 실시예 A3: ABCG1 발현

[0708] NHEK (Cambrex/Lanza, Walkersville, MD)는 판매자의 권고에 따라 배양된다. 일반적으로, 세포는 0 일자에 트립신처리되고 파종되고, 그리고 1 일자에 화합물 (1 μ M)로 처리되었다. 세포는 PBS 세척 후, 배양된 세포에 직접적으로 첨가된 용해 완충액 (AppliedBiosystems/Ambion, Foster City, CA)으로 2 일자에 수확된다. NHEK는 판매자의 프로토콜에 따라 Qiagen RNeasy RNA 정제 칼럼 (Qiagen, Hilden, Germany)을 이용한 RNA 정제에 이용되거나 또는 "세포-에서-cDNA" 용해 완충액 (Ambion, Foster City, CA)을 이용하여 cDNA로 직접적으로 처리되

었다. RNA는 단리되고, 그리고 ABCG1 유전자 발현이 실시간 PCR에 의해 분석된다.

[0709] **실시예 A4: TNF α 발현**

[0710] NHEK는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 각질세포의 UV 노출은 TNF α 발현의 유도를 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제의 존재에서 UV-유도된 TNF α 발현의 감소된 발현은 진피 섬유모세포의 더욱 적은 활성화, 그리고 진피 매트릭스를 분해하는 금속단백질분해효소의 더욱 적은 생산을 지시한다.

[0711] **실시예 A5: MMP3 발현**

[0712] NHEK는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 각질세포의 UV 노출은 MMP3 발현의 유도를 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제의 존재에서 UV-유도된 MMP-3 발현의 감소된 발현은 진피 매트릭스의 감소된 분해를 지시한다.

[0713] **실시예 A6: TIMP1 발현**

[0714] NHEK는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 각질세포의 UV 노출은 TIMP1 발현의 발현의 저 수준의 감소를 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제의 존재에서 UV-유도된 TIMP1 발현의 감소된 발현은 금속단백질분해효소 활성을 중화시켜, MMP의 작용으로부터 진피 매트릭스의 보호를 유발할 것으로 예상된다.

[0715] **실시예 A7: IL-8 발현**

[0716] NHEK는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 각질세포의 UV 노출은 IL-8 발현의 유도를 유발한다. IL-8이 화학주성 분자이기 때문에, 본원에서 설명된 LXR 효현제의 존재에서 UV-유도된 IL-8 발현의 감소된 발현은 진피 내로 활성화된 호중구의 더욱 적은 모집을 유발할 것으로 예상된다. 활성 호중구는 또한, 광노화에서 진피 매트릭스를 분해하는 MMP와 엘라스타아제의 공급원이다.

[0717] **실시예 A8: 지질의 합성**

[0718] 광노화된 또는 광손상된 피부는 결합성 표피 장벽 기능을 보여준다. ABCA12는 피부의 표피 장벽 기능의 유지와 발달에 필수적인 지질 전달체이다. 이런 이유로, LXR 리간드는 콜레스테롤과 지질 유출에 필요한 지질 결합 단백질과 ABC 전달체 패밀리 구성원의 발현을 유도함으로써, 지질의 합성 및 표피 박막층체 내로 이들의 적하를 유도할 수 있다. 이들 유전자 조절은 또한, LXR 리간드가 강력한 항-건조증 치료 효과를 전시할 수 있고, 따라서 표피 장벽 기능의 악화를 야기하고 다른 심각한 피부 상태를 개선하는 것을 책임지는 노화된 피부의 주요 증상 중에서 한 가지를 경감한다는 것을 지시한다.

[0719] NHEK 세포는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 각질세포의 UV 노출은 UV-노출된 각질세포에서 ABCA12 발현의 하향조절을 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제로 처리에 의해 UV-유도된 ABCA12 발현의 발현의 역전은 광노화된 피부에서 표피 장벽 기능의 정상화를 유발할 것으로 예상된다. 향상된 표피 장벽 기능은 광손상된/광노화된 피부의 홀마크인 피부 건조를 감소시킬 것으로 예상된다. 향상된 표피 장벽 기능은 광손상된/광노화된 피부의 홀마크인 피부 건조를 감소시킬 것으로 예상된다.

[0720] **실시예 A9: 콜라겐**

[0721] 광노화되고 연대적으로 노화된 피부는 줄어든 수준의 콜라겐을 보여준다. 콜라겐은 세포뿐만 아니라 진피 매트릭스 구조에 견고성을 부여하는데 필요한 세포외 기질의 성분이다. 콜라겐 분자는 피부의 정상적인 구조를 위해 필요한 콜라겐 원섬유의 형태에서 배열된다. 콜라겐의 이러한 원섬유 구조는 노화된/주름진 피부에서 붕괴된다. 이런 이유로, 콜라겐 원섬유 구조의 복원은 또한, 광손상된/광노화된 피부의 치료적 향상을 야기할 것으로 예상된다.

[0722] 테코린은 콜라겐 I와 연관되는 세포외 기질 성분이다. 게다가, 테코린-콜라겐 상호작용이 콜라겐 원섬유 형성을 위해 필요하다. 다시 말하면, 테코린은 콜라겐 1 원섬유-발생의 결정적인 조절인자이다. 이런 이유로, UV-노출된 광손상된 피부에서 증가된 테코린 발현은 피부 이완증과 주름살을 향상시킬 수 있는 과정인 콜라겐 원섬유의 산출을 유도할 것으로 예상된다.

[0723] NHEK 세포는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. NHEK의 UV 노출은 테코린 발현의 저해를 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제로 처리에 의한 테코린 발현의 UVB-매개된 저해의 역전은 UV-노출된 각질세포에서 정상화된 테코린 발현을 유발할 것으로 예상된다. 테코린 발현의 유도는 증가된 세포외 기질 형성을 유발할 것으로 예상된다.

- [0724] **실시예 A10: MMP1 발현**
- [0725] BJ 세포주 (ATCC # CRL-2522)는 ATCC로부터 획득된다. 이것은 포피로부터 최초 유래된 정상적인 인간 섬유모세포 세포주이고, 80-90회 개체군 배가의 배양에서 연장된 수명을 나타낸다. 이들 세포는 페니실린-스트렙토마이신, 1.0 mM 나트륨 피루브산염, 0.1 mM 비필수 아미노산, 2 mM 글루타맥스-1™ 및 10% HyClone 소 태아 혈청 (FBS)으로 보충된 Earle의 BSS를 포함하는 Eagle의 최소 필수적인 배지 (EMEM)에서 유지된다. 혈청을 제외하고, 모든 시약은 Invitrogen으로부터 획득된다. 이들 세포는 0.05% 트립신-EDTA와 함께 주 2회 계대배양되고, 그리고 37℃와 5% CO₂에서 가습된 인큐베이터에서 유지된다.
- [0726] 실험을 위해, 5 백만 BJ 세포가 150 mm 접시 내에 성장 배지에서 도말된다. 그 다음날, 페놀 레드-내포 성장 배지가 제거되고, 그리고 평판이 혈청 없이 페놀 레드-없는 EMEM으로 1회 행금된다. 실험적 배지는 HyClone FBS 대신에 5% 지질단백질 결합성 혈청 (Sigma S-5394)의 첨가로 상기와 같이 보충된 페놀 레드-없는 EMEM이다.
- [0727] DMSO 운반제 (0.1%) 또는 본원에서 설명된 1 μM 또는 LXR 효현제가 6 시간 동안 접시에 첨가된다; 이 시점에서 5 ng/ml rhTNF α (R&D 210-TA)가 처리물의 절반에 첨가된다. 표본은 18 시간후 TRIzol®로 수확되고 처리된다.
- [0728] RNA는 앞서 설명된 바와 같이 추출된다. BJ 인간 섬유모세포의 TNF α 처리는 MMP1 발현의 유도를 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제로 인간 섬유모세포의 처리 시에 TNF α-유도된 MMP1 발현의 저해는 진피 매트릭스의 감소된 분해를 유발할 것으로 예상되는데, 그 이유는 MMP1가 진피 매트릭스 콜라겐의 주요 파괴자이기 때문이다.
- [0729] **실시예 A11: MMP3 발현**
- [0730] BJ 세포는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. BJ 인간 섬유모세포의 TNF α 처리는 MMP3 발현의 유도를 유발한다. 본원에서 설명된 LXR 효현제로 인간 섬유모세포의 처리 시에 TNF α-유도된 MMP-3 발현의 저해는 진피 매트릭스의 감소된 분해를 유발할 것으로 예상된다.
- [0731] **실시예 A12: TIMP1 발현**
- [0732] BJ 세포는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 인간 BJ 섬유모세포의 TNF α 노출은 TIMP1 발현의 기저 수준 발현의 감소를 유발하지 않는다. TNF α-노출되지 않은 섬유모세포뿐만 아니라 TNF α-노출된 섬유모세포 둘 모두에서 TIMP1 발현을 유도하는 본원에서 설명된 LXR 효현제는 금속단백질분해효소 활성을 증가시켜, MMP의 작용으로부터 진피 매트릭스의 보호를 유발할 것으로 예상된다.
- [0733] **실시예 A13: 세라미드와 지질 이차 전령물질 스펡고지질 생합성 경로**
- [0734] NHEK 세포는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 세라미드는 분화된 각질세포에서 주요 지질 중에서 한 가지이고, 그리고 이것은 피부 장벽 기능에서 중심적인 역할을 수행한다. 연대적으로 노화된 피부와 어린 피부의 비교는 연령이 증가함에 따라서 세라미드 함량에서 감소를 드러냈다. 세라미드 함량에서 감되는 감소된 각질세포 분화뿐만 아니라 연대 노화에서 감소된 세라미드 신타아제와 스펡고미엘린 (SM) 포스포디에스테라아제 활성으로부터 발생할 수 있다. 세린 팔미토일전달효소 (SPTLC1)는 세린과 팔미토일-CoA로부터 스펡가닌의 형성을 촉매작용한다. 세라미드 신타아제 (LASS2)는 스펡가닌을 세라미드로 전환한다. SM 포스포디에스테라아제 (SMPD)는 또한, SM으로부터 세라미드를 생산하고, 그리고 산 세라미다아제 (ASAH1)는 세라미드로부터 지질 이차 전령물질 스펡고신을 생산한다.
- [0735] 본원에서 설명된 LXR 효현제에 의한 세라미드와 지질 이차 전령물질 스펡고지질 생합성 경로에 관련된 효소의 발현의 유도는 치료 효력을 지시한다. 세라미드와 다른 스펡고지질이 각질세포 증식, 분화와 박리에 관련되기 때문에, 스펡고지질의 합성에 관련된 효소의 발현에서 증가는 이들 과정에서 도움을 주고, 그리고 줄어든 스펡고지질 생산에 기인하는 표피 문제 (건성 피부, 줄어든 각질세포 증식과 분화, 미세한 비늘)를 경감할 수 있다.
- [0736] **실시예 A14: 각질세포에서 항산화 활성**
- [0737] NHEK 세포는 실시예 A1에서 설명된 바와 같이 처리되고 RNA 추출된다. 삶 전반에서 유리 라디칼의 축적으로 인한 표피와 진피 둘 모두에서 UV-매개된 누적 산화 손상 역시 심중팔구 세포 노화를 증진한다. 유리 라디칼 또는 반응성 산소 종은 지질, 단백질과 DNA에 손상을 유발하고, 그리고 세포가 노쇠화-유사 시기에 들어가도록 유발한다. 연령이 증가함에 따라서 피부에서 초과산화물 디스무타아제, 카탈라아제 및 글루타티온 과산화효소를 비롯한 항산화 효소의 감소를 설명하는 많은 보고서가 있다.

- [0738] 본원에서 설명된 LXR 효현제에 의한 각질세포에서 항산화 활성에 관련된 효소의 발현에 관련된 효소의 발현, 예를 들면, 항산화 효소, 글루타티온 과산화효소 (GPX3), 티오레독신 환원효소, 글루타티온 환원효소 및 카탈라아제의 발현의 유도는 치료 효력을 지시한다. LXR 조절인자는 신체의 유리-라디칼 억제 방어 시스템을 증가시키는 데, 이것은 피부 세포 단백질, 지질과 DNA에서 과산화수소와 유리-라디칼의 손상을 감소시킬 수 있다.
- [0739] **실시예 A15: 생쥐 귀의 알레르기 접촉성 피부염**
- [0740] 생쥐 접촉성 피부염 모형 (귀 부종 모형)이 피부 염증에 대한 효과에 대해 LXR 활성체의 국소 적용의 특성화를 위해 이전에 이용되었다. (Fowler et al. J Invest Dermatol 120:246 (2003)). 포르볼 12-미리스트산염-13-아세트산염 (PMA)이 자극성 접촉성 피부염을 유도하기 위해 왼쪽 귀의 내부와 외부 표면 (각 표면 10 μ L, 전체 20 μ L) 둘 모두에 국소 적용된다. 아세톤 단독 (운반제)이 오른쪽 귀에 적용된다. PMA 적용의 30 분전과 15 분 후, 20 μ L의 시험 화합물이 왼쪽 귀의 양쪽 표면에 적용된다 (전체 40 μ L). 동일한 처리가 20 μ L의 양성 대조, 0.05% 클로베타솔로 수행되고, 반면 운반제 군은 아세톤 적용 단독을 제공받는다.
- [0741] 6 시간후, 혈액 표본 (대략 60 μ L)이 6 시 시점에서 5마리 생쥐 (각 군으로부터)의 눈뒤 신경총으로부터, K₂EDTA 용액을 항응고제로서 내포하는 표지화된 마이크로튜브 내로 수집된다. 혈장은 4 $\pm$ 2°C에서 10 분 동안 4000 rpm에서 원심분리에 의해 즉시 수확되고, 그리고 생분석 때까지 -70°C 미만에서 보관된다. PMA에 의해 유도된 염증성 손상은 운반제-처리된 오른쪽 귀와 대비하여 처리된 왼쪽 귀에서 귀 두께 및/또는 귀 중량의 백분율을 증가로서 사정된다. 귀 두께가 디지털 캘리퍼스로 계측되고, 그 이후에 귀 중량에서 변화를 확인하기 위해 전체 귀 중량이 계측된다. 염증의 정도는 다음의 방정식에 따라 정량된다: 귀 종창 (%) = 100 x (a-b)/b, 여기서 a는 왼쪽 (처리된) 귀의 두께/중량이고, 그리고 b는 오른쪽 (처리되지 않은 대조) 귀의 두께/중량이다. 귀 두께/중량의 사정을 위한 표본을 획득한 후에, 생검이 인산염 완충된 식염수에서 4% 새로 제조된 파라포름알데히드에서 일과적인 조직병리학 고정을 위해 인접한 부위로부터 획득된다.
- [0742] **실시예 A16: 경등도 내지 중등도 만성 플라크 건선을 앓는 환자에서 화학식 (I), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물의 안전성과 효력의 II 단계 임상 시험**
- [0743] 이러한 II 단계 시험의 목적은 경등도 내지 중등도 만성 플라크 건선을 앓는 환자에서 화학식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물의 국소 투여의 안전성과 효력을 조사하는 것이다.
- [0744] 환자: 적절한 피험자는 18 세 및 그 이상의 남성과 여성일 것이다.
- [0745] 기준
- [0746] 포함 기준:
- [0747] 최소한 6 개월의 지속 기간에서 경등도 내지 중등도 만성 플라크 건선 (심상성 건선);
- [0748] 최소한 9 sq. cm의 표적 플라크.
- [0749] 배제 기준:
- [0750] 만성 플라크 건선의 "반동" 또는 "발적"을 나타낸다;
- [0751] 건선의 플라크 형태 없음;
- [0752] 현재 건선성 관절염을 앓고 있거나 또는 이의 병력을 갖고 있다;
- [0753] 현재 약물 유도된 건선;
- [0754] 현재 전신 요법을 받고 있거나 또는 이전 6 개월 이내에 건선에 대한 전신 요법을 받았다;
- [0755] 현재 건선에 대한 광선요법을 받고 있거나 또는 이전 3 개월 이내에 광선요법을 받았다.
- [0756] 연구 설계:
- [0757] 할당: 무작위화됨
- [0758] 종결점 분류: 안전성/효력 연구
- [0759] 개입 모형: 평행 배정
- [0760] 가림: 이중 맹검 (피험자, 조사관)

- [0761] 일차 목적: 치료
- [0762] 일차 결과 척도:
- [0763] 4 주차에 표적 플라크 심각도 점수 (TPSS)에서 기준선으로부터 퍼센트 변화
- [0764] 이차 결과 척도:
- [0765] 1, 2, 3과 4 주차에 "명확한" (0) 또는 "거의 명확한" (1) 건선 반응의 치료 구역 전반적 심각도를 갖는 피험자의 비율;
- [0766] 1, 2, 3과 4 주차에 건선의 치료 구역 전반적 심각도 점수에서, 기준선으로부터 ≥ 2 단계의 차이를 갖는 피험자의 비율
- [0767] 1, 2, 3과 4 주차에 표적 플라크 구역에서 기준선으로부터 퍼센트 변화
- [0768] 1, 2, 3과 4 주차에 홍반, 경화와 비늘화에 대한 TPSS 항목별 점수에서 기준선으로부터 변화
- [0769] 1, 2와 3 주차에서 TPSS에서 기준선으로부터 퍼센트 변화
- [0770] 1, 2, 3과 4 주차에서 치료 구역 소양증 심각도 문항 (ISI)에서 실제 및 기준선으로부터 변화
- [0771] 4 주차에서 각각의 연구 약제 환자 만족 (PSSM) 반응 범주에서 피험자의 비율
- [0772] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 관찰되고 보고된 투여 부위 부작용의 발생, 성격과 심각도
- [0773] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 치료 구역 내에 건선성 또는 병소주위 피부의 작열감/얼얼함의 발생과 심각도
- [0774] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 Draize 채점에 의해 계측될 때 치료 구역 내에 병소주위 피부의 반응의 발생과 심각도
- [0775] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 부작용의 발생과 심각도
- [0776] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 임상 실험실 비정상 발생 및 임상 실험실 값에서 기준선으로부터 변화
- [0777] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 신체 검사에서 기준선으로부터 임상적으로 유의미한 변화의 발생
- [0778] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 활력 징후 (혈압과 심박수) 비정상 발생 및 활력 징후 척도에서 기준선으로부터 변화
- [0779] 4 주의 치료 기간에 걸쳐 심전도 (ECG) 비정상 발생 및 ECG 척도에서 기준선으로부터 변화
- [0780] 4 주차 (29 일자)에서 혈액 표본추출로부터 혈장 CP-690,550 농도

무기	배정된 개입
치료군 A: 실험적 개입: 약물: 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물 연고 1	약물: 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물 연고 1 4 주 동안 하루 2 회 연고 1
치료군 B: 위약 비교측정기 개입: 약물: 운반제 1	약물: 운반제 1 4 주 동안 하루 2 회 운반제 1
치료군 C: 실험적 개입: 약물: 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물 연고 2	약물: 화학식 I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, IIIA, IIIB, IV, IVA와 IVB의 화합물 연고 2 4 주 동안 하루 2 회 2% CP-690,550 연고 2
치료군 D: 위약 비교측정기 개입: 약물: 운반제 2	약물: 운반제 2 4 주 동안 하루 2 회 운반제 2

- [0781]
- [0782] 본 명세서에 설명된 실시예와 구체에는 단지 예시적인 목적을 위한 것이고, 그리고 일부 구체예에서, 다양한 변경 또는 변화는 첨부된 청구항의 개시의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.